

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik III (Hämatologie und Onkologie),  
Klinikum Großhadern der  
Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. Hiddemann

# Bedeutung von Prognosefaktoren für das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben im frühen Binet Stadium A der chronisch lymphatischen Leukämie

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Ricarda Günther

aus  
München

2008

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München**

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. M. Hallek
Mitberichterstatter:	Priv. Doz. Dr. Rolf Schmidmaier
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. Barbara Eichhorst
Dekan:	Prof. Dr. med. Dietrich Reinhardt
Tag der mündlichen Prüfung:	24.04.2008

1	Einleitung .....	1
1.1	Definition der chronisch lymphatischen Leukämie .....	1
1.2	Epidemiologische Daten .....	2
1.3	Klinik.....	2
1.4	Pathogenese .....	3
1.5	Diagnosekriterien .....	4
1.6	Stadieneinteilung .....	5
1.6.1	Das Rai System: .....	5
1.6.2	Das Binet System .....	5
1.7	Neuere Prognosekriterien .....	7
1.8	CLL 1 Studie der DCLLSG .....	7
2	Fragestellung .....	9
3	Material und Methoden .....	10
3.1	Art und Ziel der Studie.....	10
3.2	Ein- und Ausschlusskriterien: .....	10
3.3	Risikostratifizierung und Randomisierung.....	12
3.4	Diagnostik .....	13
3.5	Erfassung des Krankheitsstatus .....	16
3.6	Datenerfassung und Dokumentation .....	17
3.7	Datenanalyse .....	18
4	Ergebnisse .....	19
4.1	Eingeschlossene Patienten.....	19
4.2	Prognosefaktoren.....	20
4.3	Analyse der Risikostratifikationsparameter .....	22
4.3.1	Stratifikationskriterien.....	22
4.3.2	Serumthymidinkinase.....	23
4.3.3	Beta-2-Mikroglobulin.....	27
4.3.4	Lymphozytenverdopplungszeit .....	31
4.3.5	Knochenmarksinfiltrationsmuster .....	33
4.3.6	Auswertung der Stratifikationsparameter.....	34
4.4	Prognosefaktoren aus der klinischen Untersuchung .....	35
4.4.1	Alter des Patienten .....	35
4.4.2	Geschlecht .....	37
4.4.3	Allgemeinzustand.....	38
4.4.4	B-Symptomatik .....	39
4.4.5	Infektionen in den Verlaufsuntersuchungen .....	40
4.4.6	Lymphadenopathie .....	40
4.4.7	Prognostische Bedeutung von Hepato- und Splenomegalie in der klinischen Untersuchung .....	45
4.4.8	Prognostische Bedeutung von Hepato –und Splenomegalie in bildgebenden Verfahren.....	47
4.4.9	Zusammenfassung der Auswertung der klinischen Parameter .....	49
4.5	Analyse hämatologischer Parameter als Prognosefaktoren .....	50
4.5.1	Hämoglobinwert.....	50
4.5.2	Periphere Lymphozytenzahlen .....	52
4.5.3	Thrombozytenzahlen .....	55
4.5.4	Zusammenfassung der Analyse der hämatologischen Parameter .....	56
4.6	Analyse serologischer Parameter als Prognosefaktoren.....	57
4.6.1	Laktatdehydrogenase.....	57
4.6.2	Immunglobuline .....	58
4.7	Zusammenfassung der serologischen Parameter.....	60

5 Diskussion .....	61
5.1 Einschätzung der Prognose .....	62
5.1.1 Differenzierte Betrachtung des Stadiums Binet A .....	64
5.2 Stratifikationsparameter der CLL 1 Studie .....	65
5.3 Thymidinkinase .....	66
5.4 Beta-2-Mikroglobulin .....	67
5.5 Lymphozytenverdopplungszeit .....	68
5.6 Knochenmarksinfiltrationsmuster .....	69
5.7 Klinische Prognosefaktoren .....	71
5.7.1 Alter .....	71
5.7.2 Geschlecht .....	72
5.7.3 Allgemeinzustand, B-Symptomatik und Infektionen .....	74
5.7.4 Lymphadenopathie .....	75
5.7.5 Vergrößerungen von Leber und Milz .....	77
5.8 Hämatologische Parameter .....	80
5.8.1 Hämoglobinwert .....	80
5.8.2 Lymphozytose im peripheren Blut .....	81
5.8.3 Thrombozytopenie .....	83
5.9 Serumparameter .....	84
5.9.1 Laktatdehydrogenase .....	84
5.9.2 Immunglobuline .....	85
5.10 Andere Prognosefaktoren .....	86
5.11 Alte Prognosefaktoren im Vergleich zu neuen Prognosefaktoren .....	89
6 Zusammenfassung .....	90
7 Literaturverzeichnis .....	91
Anhang .....	102
A Abbildungsverzeichnis .....	102
B Tabellenverzeichnis .....	103
C Auszüge aus dem CLL 1 Studienprotokoll .....	106

## 1 Einleitung

### 1.1 Definition der chronisch lymphatischen Leukämie

Bei der chronisch lymphatischen Leukaemie (CLL) handelt es sich um eine neoplastische monoklonale Erkrankung von morphologisch reifzellig erscheinenden Lymphozytenpopulationen, die meist der B- Zellreihe entstammen. Nur in etwa 5% der Fälle entsteht eine CLL aus neoplastischen T- Zellen (T-PLL). Im histologischen Bild zeigen die Lymphozyten rundliche Kerne, scholliges Kernchromatin und unauffällige Nukleolen (Williams et al. 2000, Tefferi et al. 1992).

Die im Laufe der Erkrankung auftretende, zum Teil ausgeprägte Lymphozytose im peripheren Blut bedingt die Bezeichnung Leukämie. In den gängigen Klassifikationssystemen erfolgt jedoch eine Zuordnung zu den Non Hodgkin Lymphomen, da das Krankheitsbild durch die regelmäßige Infiltration des Knochenmarks und den Befall extramedullärer lymphatischer Organe geprägt ist. Seit 1998 erfolgt die Einteilung der NHL durch die WHO-Konsensus-Klassifikation, unter Berücksichtigung der Zugehörigkeit zur B- und T-Zellreihe mit deren Differenzierungs- und Reifungsformen. In dieser Klassifikation gehört die CLL der Gruppe der „peripheral B-cell diseases“ an (Abb. 1) (Harris et al. 1999; Jaffe et al. 2001).

B- Cell Neoplasms	
<i>Precursor B- Cell Diseases</i>	Precursor B-lymphoblastic leukemia/lymphoma
<i>Peripheral B-Cell Diseases</i>	B-cell chronic lymphocytic/small lymphocytic lymphoma (B-CLL Variant: with monoclonal gammopathy/plasmacytoid differentiation)
	B- cell prolymphocytic leukemia
	Lymphoplasmocytic lymphoma
	Mantle cell lymphoma (Variant: blastic)
	Follicular lymphoma variants: Grade 1,2,3 Contaneous follicle center lymphoma
	Marginal zone B-cell lymphoma of MALT type

	Nodal marginal zone B-cell lymphoma
	Splenic marginal zone B-cell lymphoma
	Hairy cell leukemia
	Plasma cell myeloma/ Plasmacytoma
	Diffuse large B- cell lymphoma (Variants: Centroblastic, immunoblastic, T-cell or histiocyte-rich, anaplastic large cell)
	Primary mediastinal large B-cell lymphoma: Subtype: Mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma Subtype: Intravascular large B-cell lymphoma Subtype: Primary effusion lymphoma
	Burkitt lymphoma Atypical pleomorphic Burkitt lymphoma

Abb. 1: Klinische Einteilung der Non Hodgkin Lymphome nach der WHO Konsensus Klassifikation (H.Stein, Deutsches Ärzteblatt 1999)

## 1.2 Epidemiologische Daten

Mit einer Inzidenz von 3-4 pro 100 000 Einwohnern ist die CLL die häufigste Art der Leukämie in den westlichen Ländern, während sie in Südostasien und Westafrika nur selten auftritt (Diehl et al. 1999).

Die Häufigkeit der Neuerkrankungen nimmt mit steigendem Alter zu, sodass in der Altersgruppe über 60 Jahren 20 von 100 000 Einwohnern betroffen sind. Das mediane Alter der Erstdiagnose liegt bei 65 Jahren (Diehl et al. 1999).

Es erkranken doppelt so viele Männer wie Frauen. (Huhn et al. 2000, Rundles et al. 1978, Montserrat et al. 1995, Tefferi et al. 1992, )

## 1.3 Klinik

Der Beginn der Erkrankung verläuft meist symptomlos. In ungefähr 30 bis 40% der Fälle erfolgt die Diagnosestellung ausschließlich über erhöhte periphere Lymphozytenzahlen. Im weiteren Verlauf können indolente Lymphknotenschwellungen und eine Hepato- oder Splenomegalie auftreten. In ungefähr einem Drittel der Fälle erfolgt die Diagnosestellung durch eine vermehrte Neigung zu bakteriellen oder viralen Infektionen wie zum Beispiel reaktiviertem Herpes Zoster (Hiddemann et al. 1993, Montserrat et al. 1995).

In den meisten Fällen ist eine punktuelle oder diffuse Infiltration des Knochenmarks mit Lymphozyten zu beobachten. Durch die Knochenmarkinfiltration der Tumorzellen dominieren vor allem in späteren Stadien die Symptome der hämatopoetischen Insuffizienz, die sich in Blutungsneigung und Infekten äußert (Faguet 1994; Montserrat 1995).

In etwa 5-10% der Fälle stellen sich Patienten mit „B-Symptomen“ wie Müdigkeit, Gewichtsverlust (mehr als 10% des Ausgangsgewichtes innerhalb von 6 Monaten), Fieber oder Nachtschweiß bei der Erstdiagnose vor. Meist treten diese Symptome jedoch erst in fortgeschrittenen Stadien auf (Cheson et al. 1988).

Durch einen Abfall der Serum-Immunglobuline treten gehäuft Infektionen auf. Bei fortgeschrittener Erkrankung kann es durch diese dann, im Sinne eines Antikörpermangelsyndromes mit Infektionen zum Tode kommen, wobei die Patienten häufig an Pneumonie und Sepsis erkranken. Weitere Todesursachen sind Blutungskomplikationen oder Tumorkachexie (Montserrat 1995 et al., Rozman et al. 1995).

Im Rahmen der immunologischen Dysregulation treten häufig auch Autoantikörper auf, die sich vor allem gegen das hämatopoetische System richten. Folge sind autoimmunhämolytische Anämien (in 10–15 % der Fälle), seltener auch Thrombozytopenien (2% der Fälle), „pure red cell Aplasien“ und Neutropenien (Keating et al. 1999). Fälle von Lupus erythematodes, Sjögren Syndrom und Autoimmunthyreoditis sind auch beschrieben (Montserrat et al. 1995).

In 3 bis 10 % der Fälle transformiert die Krankheit in eine Prolymphozytenleukämie oder in ein hochmalignes Non Hodgkin Lymphom (Richtersyndrom). Im Falle der Prolymphozytenleukämie dominieren größere Lymphozyten (mehr als 55% der leukämischen Zellen) in den lymphatischen Geweben und im Blut. Beim Richtersyndrom transformieren die Zellen zu Immunoblasten (Montserrat et al. 1995, Williams et al. 2000) .

Vermutlich aus immunologischen Gründen erhöht sich auch das Risiko an Zweitneoplasien zu erkranken. Unter den soliden Tumoren finden sich hier häufig das Bronchialkarzinom, maligne Melanome oder gastrointestinale Malignome. Auch ein gehäuftes Auftreten des Morbus Hodgkin ist beschrieben (Montserrat et al. 1995).

#### 1.4 Pathogenese

Die Pathogenese der CLL ist nicht hinreichend bekannt.

Die CLL entsteht durch eine Akkumulation von reifen Lymphozyten. Bekannt ist, dass in den neoplastischen Zellen ein erhöhter Gehalt antiapoptotisch wirksamer Proteine nachzuweisen ist, so dass durch Hemmung des programmierten Zelltodes (Apoptose) eine Akkumulation der neoplastischen, immunologisch inkompetenten Zellen entsteht, die im Blutbild, Knochenmark und den lymphatischen Organen nachweisbar sind. Bei 80% der Patienten finden sich Chromosomenanomalien, welche einen deutlichen Einfluss auf Krankheitsprogression und Überleben zu haben scheinen. Darunter fallen die strukturellen

Aberrationen des Chromosoms 13q (50 % d. F.), 11q (19 %) und der Trisomie 12 (15%) (Döhner et al. 2000).

Das Auftreten komplexerer Karyotypenanomalien führt zu einer deutlich schlechteren Prognose. Die größte Aussagekraft scheint hier vor allem die Aberration 11q-, 13q- und 17p- zu haben. Der genauere pathogenetische Zusammenhang zwischen den Aberrationen und der CLL Entstehung ist jedoch noch unklar (Döhner et al. 2000).

Einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf scheint auch der Mutationsstatus der Immunglobulinleichtketten zu haben: Nach heutigem Wissensstand gibt es zwei Typen der CLL: Die reifzellige Form, die durch mutierte Gene der Immunglobulinleichtketten charakterisiert ist und die unreifzellige Form mit der schlechteren Prognose mit unmutierten Genen der Immunglobulinleichtketten. (Hamblin et al. 1999; Oscier et al. 1999)

### 1.5 Diagnosekriterien

Folgende Kriterien der National Cancer Institute Working Group des IWCLL (International Workshop on CLL) sichern die Diagnose einer chronisch lymphatischen Leukämie (Montserrat et al. 1995):

- *Eine Lymphozytose von mehr als  $5 \cdot 10^9$  Zellen/l im peripheren Blut, die mehr als 3 Wochen anhält. Die Lymphozyten erscheinen hierbei klein und reifzellig. Es finden sich jedoch auch häufig Mischformen mit größeren atypischen Zellen, die morphologisch den Prolymphozyten zuzuordnen sind. In diesem Falle ist der prozentuale Anteil der Prolymphozyten entscheidend, der 55% nicht überschreiten darf. Andernfalls wäre von der Diagnose einer Prolymphozytenleukämie auszugehen.*
- *Immunphänotypisierung: Typische Marker der neoplastischen B-Zelle sind hierbei Smlg +/-, CD 5 +, CD 19 +, CD 20 +, CD 23 +, FMC 7 -/+, CD 22 -/+. Die Oberflächenimmunglobuline zeigen hierbei eine schwache Expression mit Restriktion der Leichtketten auf den  $\kappa$ - oder  $\lambda$ - Typ. Eben diese Marker spielen eine wichtige Rolle zur Unterscheidung von anderen lymphoiden Neoplasmen wie der Prolymphozytenleukämie, der Haarzelleukämie, dem Mantelzelllymphom und anderen Lymphomen.*

Nicht zwangsweise erforderlich, aber dennoch sinnvoll ist eine zytologische und histologische Untersuchung des Knochenmarks. Ein Knochenmarksbefall ist gegeben, wenn der Anteil der Lymphozyten an allen kernhaltigen Zellen mehr als 30% beträgt (Cheson et al. 1996).

Auch eine Lymphknotenbiopsie ist zur Diagnosestellung nicht zwangsweise erforderlich, aber aus differentialdiagnostischen Gründen nützlich (Cheson et al. 1996).



## 1.6 Stadieneinteilung

Die gängigsten Klassifikationssysteme weltweit zur Prognoseabschätzung sind die von Binet und Rai, die klinische Aspekte, den Hämoglobinspiegel und die Thrombozytenzahl miteinbeziehen. Bei der klinischen Untersuchung hat hier vor allem die Anzahl der vergrößerten Lymphknotenregionen Bedeutung.

Die Einteilungsprinzipien sind im Folgenden kurz dargestellt:

### 1.6.1 Das Rai System:

Hier erfolgte die Einteilung der Krankheit ursprünglich in vier Stadien (0-IV), wobei neuerlich zur Vereinfachung nur noch drei Gruppen verwendet werden: Die „low risk“ Gruppe erfasst hierbei Stadium 0 und I, die „intermediate risk“ Gruppe das Stadium II und die „high risk“ Gruppe das Stadium III und IV (Rai et al. 1987). Die Stadien sind wie folgt definiert:

Stage 0:	Lymphozytose und Knochenmarksbefall
Stage I :	Lymphozytose und Lymphknotenvergrößerungen
Stage II:	Lymphozytose und Hepato- oder Splenomegalie, mit oder ohne Lymphknotenvergrößerungen
Stage III:	Lymphozytose und Anämie (Hb < 11 g/dl)
Stage IV:	Lymphozytose und Thrombozytopenie (< 100 G/l)

Die mittlere Überlebenszeit im Stadium 0 beträgt mehr als 15 Jahre. Im Stadium I 9, im Stadium II 5 und im Stadium III und IV jeweils 2 Jahre (Montserrat et al. 1995, Rai et al. 1975).

### 1.6.2 Das Binet System

Das Binet System basiert auf befallenen Lymphknotenregionen (Lymphknotenvergrößerungen > 1cm) und dem Blutbild.

Folgende Regionen des Lymphknotenbefalls, gleichwertig ob ein- oder beidseitig auftretend, werden zusammengefasst:

1. Kopf, Genick und Waldeyerscher Rachenring
2. Axillae
3. Leistenlymphknoten und oberflächliche femorale Lymphknoten
4. Tastbare Milz
5. Tastbare, klinisch vergrößerte Leber

Daraus ergeben sich dann folgende Krankheitsstadien:

Stage A:	Hb > 10g/dl, Thrombozyten > $100 \cdot 10^9/l$ und maximal 2 befallene LK Regionen (> 1cm)
Stage B:	Hb > 10g/dl, Thrombozyten > $100 \cdot 10^9/l$ und mindestens 3 befallene LK Regionen
Stage C:	Hb < 10g/dl, Thrombozyten < $100 \cdot 10^9/l$

Bei Erstdiagnose befinden sich 60% der Patienten im Stadium Binet A, 30% im Stadium Binet B und 10% im Stadium Binet C. Auch in den verschiedenen Binet Stadien unterscheiden sich die Überlebenszeiten beträchtlich. Während die mittlere Überlebenszeit für Patienten der Gruppe Binet A noch mehr als 10 Jahre beträgt, sinkt sie im Stadium Binet B auf 5 Jahre und im Stadium Binet C sogar auf 2 Jahre (Binet et al. 1981a).

Aufgrund der hämatopoetischen Insuffizienz stellt das Stadium Binet C immer eine Therapieindikation dar, wohingegen im Stadium Binet B nur bei erheblicher klinischer Symptomatik oder Progression der Erkrankung behandelt wird (Binet et al. 2006, Cheson et al. 1996, IWCLL 1989). Die klassische Therapieform der fortgeschrittenen CLL stellt hierbei die Therapie mit dem Alkylanz Chlorambucil mit kontinuierlichem oder intermittierendem Therapieschema dar (Rai et al. 2000, Summerfield et al. 2002)

Eine besondere Problematik stellt die Therapieindikation im Stadium Binet A dar: In dieser Krankheitsphase besteht für gewöhnlich noch keine klinische Symptomatik, sodass der Profit einer zu aggressiven Therapieform, im Vergleich zu möglichen Therapienebenwirkungen eher fraglich ist (Cheson et al. 1996). Zusätzlich existiert in diesem Krankheitsstadium eine Untergruppe von Patienten, die eine annähernd normale Lebenserwartung haben. Patienten mit dieser Sonderform, der sogenannten „Smoldering CLL“ hätten von einer Therapie mehr Nachteile als Vorteile (Montserrat et al. 1993 a). Auf dieser Tatsache beruht die Zurückhaltung einer frühen therapeutischen Intervention. Montserrat et al. setzte für das Vorliegen der „Smoldering CLL“ im Stadium Binet A folgende Kriterien fest (Montserrat et al. 1988):

1. Keine diffuse Knochenmarksinfiltration
2. Hb > 13 g/dl
3. Lymphozyten <  $30 \times 10^9/l$
4. Lymphozytenverdopplungszeit > 12 Mon.

30% der Patienten im Stadium Binet A erfüllen die Kriterien der Smouldering CLL. Ein Drittel der Patienten zeigt jedoch auch im Stadium Binet A einen raschen Krankheitsprogress und hat damit eine kürzere Lebenserwartung (Montserrat et al. 1988).

Mit dem Ziel die Patienten mit hohem Progressionsrisiko zu identifizieren, werden im CLL 1 Protokoll der DCLLSG (Deutsche CLL Studiengruppe) Patienten im Stadium Binet A anhand der Parameter Thymidinkinase, Beta-2-Mikroglobulin, Lymphozytenverdopplungszeit und Knochenmarksinfiltrationsmuster in eine Hoch- und eine Niedrigrisikogruppe unterteilt.

### 1.7 Neuere Prognosekriterien

Da in diesen frühen Krankheitsstadien eine große Variabilität des individuellen Krankheitsverlaufs zu beobachten ist, wurden in der Vergangenheit auch andere Parameter als das Krankheitsstadium hinsichtlich ihrer Aussagekraft für das Progressionsrisiko untersucht. Bedeutung erhalten diese Parameter vor allem in der Fragestellung nach Therapiebedürftigkeit in frühen Stadien, wie zum Beispiel dem Stadium Rai 0 bzw. Binet A.

Als mögliche Parameter, die einen ungünstigen Verlauf der Erkrankung vorhersagen könnten gelten derzeit folgende:

- Initialer Lymphozytenwert  $> 50 \times 10^9/l$
- Lymphozytenverdopplungszeit  $< 12$  Monate
- Diffuse bzw. nicht noduläre Knochenmarksinfiltration
- Erhöhte Serumthymidinkinase
- Erhöhtes Serum-Beta 2-Mikroglobulin
- Erhöhte Serumlaktatdehydrogenase
- Erhöhte Serum CD 23 Spiegel
- Zytogenetische Aberrationen 11q/17p bzw. komplexe kombinierte Chromosomenaberrationen
- Schlechter körperlicher Allgemeinzustand
- Fehlendes Ansprechen auf die erste Chemotherapie mit Alkylantien oder Purinanaloge
- Mutationsstatus der variablen Domäne der Immunglobuline (IgVH-Status)
- Expression von CD 38 und ZAP-70

### 1.8 CLL 1 Studie der DCLLSG

Die DCLLSG initiierte 1997 die CLL 1 Studie, die sich mit dem individuellen Progressionsrisiko und der potentiellen Therapiebedürftigkeit von Patienten im Stadium Binet A im Alter zwischen 18 und 75 Jahren befasst. Untersucht wurde die Wertigkeit der Parameter Thymidinkinase, Beta-2-Mikroglobulin, Lymphozytenverdopplungszeit und

Knochenmarksinfiltrationsmuster und die Wirksamkeit einer frühzeitigen risikoadaptierten Monotherapie mit dem Purinanalogon Fludarabin.

Folgende Kriterien definieren im Rahmen der CLL 1 Studie ein hohes Progressionsrisiko:

- Nicht– noduläre Knochenmarksinfiltration **ODER**
  - Lymphozytenverdopplungszeit < 12 Monate
- UND**
- Serumthymidinkinase > 7,0 U/l **ODER**
  - Serum- Beta- 2-Mikroglobulin < 3,5 mg/l

In dem so definierten Hochrisikoarm erfolgte eine Randomisation in eine Therapiegruppe und eine Beobachtungsgruppe. Patienten, die die oben genannten Merkmale nicht aufwiesen, wurden dem Niedrigrisikoarm zugeteilt und ausschließlich beobachtet.

Neben der Bedeutung der Prognoseparameter wurde die Wirksamkeit einer frühzeitigen Monotherapie mit dem Purinanalogon Fludarabin im Hochrisikoarm untersucht. Fludarabin erwies sich in vielen Studien als effizientes Primär- und Rezidivtherapeutikum (Cheson et al. 1992; French Cooperative Group 1994, Johnson et al. 1996, Keating et al. 1993, Lepage et al. 2000, Montserrat et al. 1995, Rai et al. 2000). Im CLL 1 Protokoll wurde die Wirksamkeit im frühen Stadium der Erkrankung untersucht.

## 2 Fragestellung

Im Rahmen dieser Arbeit wurde der Stellenwert verschiedener Prognoseparameter von Patienten im Stadium Binet A ermittelt. Hierzu wurden Patienten aus dem CLL 1 Protokoll der DCLLSG, die im Rahmen der Studie in den Niedrig- bzw. Hochrisikoarm stratifiziert wurden und keine Therapie erhielten, in die hier dargestellte Auswertung miteinbezogen.

Im Folgenden soll beantwortet werden, ob die in der CLL 1 Studie vorgenommene Risikostratifikation, wie auch die zur Stratifikation verwendeten Einzelparameter, prognostische Bedeutung in Bezug auf das progressionsfreie Überleben der Patienten haben.

Desweiteren werden auch Faktoren wie Alter und Geschlecht, Befunde der klinischen Untersuchung und der bildgebenden Verfahren bezüglich ihres Einflusses auf den Krankheitsverlauf geprüft.

In einem letzten Abschnitt soll der Einfluss von hämatologischen und serologischen Parametern auf das progressionsfreie Überleben untersucht werden.

### 3 Material und Methoden

#### 3.1 Art und Ziel der Studie

Die CLL 1 Studie ist eine multizentrische Studie, die zur Prüfung der Wirksamkeit von Fludarabin als randomisierte Phase III Studie mit Risikostratifizierung durchgeführt wurde.

Folgende Fragestellungen wurden untersucht:

1. Lässt sich durch frühzeitige risikoadaptierte Fludarabintherapie das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben der Patienten im Stadium Binet A verbessern?
2. Welche Bedeutung haben die Prognosefaktoren bei CLL Patienten im Stadium Binet A?

Als primärer Endpunkt galt das progressionsfreie Überleben. Sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben, das Auftreten und der Schweregrad der therapiebedürftigen Nebenwirkungen, das Auftreten und der Schweregrad von Infektionen und die Lebensqualität.

#### 3.2 Ein- und Ausschlusskriterien:

Folgende Einschlusskriterien waren die Voraussetzung für die Aufnahme in die CLL 1 Studie:

1. Gesicherte lymphatische Leukämie vom B- Zelltyp im Stadium Binet A mit
  - Erhöhung der absoluten Lymphozytenzahlen im Blut > 5000/  $\mu$ l
  - Erhöhung dieser Zahl länger als 3 Monate
  - mehr als 30% reifen Lymphozyten im Knochenmark bei normaler oder erhöhter Zellularität
  - immunphänotypischer Diagnosesicherung gemäß folgender Kriterien:  
niedrige Expression von Oberflächenimmunglobulin, CD5 +, CD19 +, CD20 +, CD23 +, einschließlich der Doppelmarkierung CD5/CD19
2. Erstdiagnose innerhalb von 3 Jahren vor Studieneinschluss
3. Keine Vortherapie
4. Alter zwischen 18 und 75 Jahren
5. Allgemeinzustand nach ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group): Kriterien 0-2 (Abb.:3)
6. Keine Einschränkung wesentlicher Organfunktionen
7. Schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme
8. Vorliegen der Parameter für die Risikostratifikation

9. Durchführung einer Kontrazeption bei männlichen und weiblichen Patienten im Therapiearm für die Zeit der Therapie

Folgende Ausschlusskriterien durften nicht vorliegen:

1. Alter jünger als 18 Jahre bzw. älter als 75 Jahre
2. Allgemeinzustand nach ECOG Kriterien 3 und 4
3. Manifeste Immunhämolyse
4. Positiver Coombs-Test
5. Manifeste Immun- Thrombozytopenie
6. Gleichzeitiges Vorliegen einer anderen Neoplasie sowie frühere Durchführung einer Strahlen- oder Chemotherapie
7. HIV- Infektion
8. Schwangerschaft und Stillzeit
9. Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung vor oder während der Studie
10. Folgende Begleiterkrankungen: manifeste Herzinsuffizienz; Kardiomyopathie; Herzinfarkt im letzten halben Jahr; chronische Lungenerkrankung mit Hypoxämie; schwerer nicht einstellbarer Diabetes mellitus; schwere, nicht einstellbare Hypertonie; eine nicht kontrollierte Infektion; eingeschränkte Leberfunktion mit Bilirubin > 2 mg/dl und/oder Transaminasen über dem 3-fachen der Normalwerte; Einschränkung der Nierenfunktion mit Kreatinin > 3 mg/dl; klinisch manifeste zerebrale Dysfunktion; schwere psychiatrische oder neurologische Erkrankungen, die eine Kooperation nicht erwarten lassen.

### 3.3 Risikostratifizierung und Randomisierung

Im Rahmen des CLL-1 Protokolls wurden die Stratifikationsparameter auf folgende Weise bestimmt:

Nach Meldung des Patienten erfolgte die Bestimmung von vier Lymphozytenwerten im Abstand von mindestens vier Wochen, welche der Studienzentrale mitgeteilt wurden. Die daraus resultierende Lymphozytenverdopplungszeit wurde von der Studienzentrale mittels linearer Regression nach der Methode von Montserrat berechnet.

Das Knochenmarksinfiltrationsmuster wurde durch histologische Untersuchung nach Jamshidi Punktion bestimmt, wobei zur Stratifikation zwischen nodulärer und nicht nodulärer Knochenmarksinfiltration unterschieden wurde. Die histologische Beurteilung erfolgte von den pathologischen Instituten der beteiligten Zentren.

Die Bestimmung der Serumspiegel von Beta-2-Mikroglobulin und Thymidinkinase erfolgte zentral, zunächst an der medizinischen Klinik des Klinikum Innenstadt der LMU München (Prof. Dr. Horn), dann im Institut für klinische Chemie, Großhadern (Prof. Dr. Seidl).

Die Zugehörigkeit des Patienten zur Hochrisikogruppe war an folgende Befundkonstellation gebunden:

- Nicht-noduläre Knochenmarksinfiltration **ODER**
  - Lymphozytenverdopplungszeit < 12 Monate
- UND**
- Serumthymidinkinase > 7,0 U/l **ODER**
  - Serum- Beta- 2 Mikroglobulin < 3,5 mg/l

Alle Patienten, die diese Bedingungen nicht erfüllten, wurden der Niedrigrisikogruppe zugeordnet und erhielten keine Therapie. Die Hochrisikogruppe wurde anschließend durch Randomisation in einen Therapiearm und einen Beobachtungsarm unterteilt (Abb. 2)

Die Ergebnisse über Stratifikation und Randomisierung wurden den Zentren von Seiten der Studienzentrale schriftlich mitgeteilt.



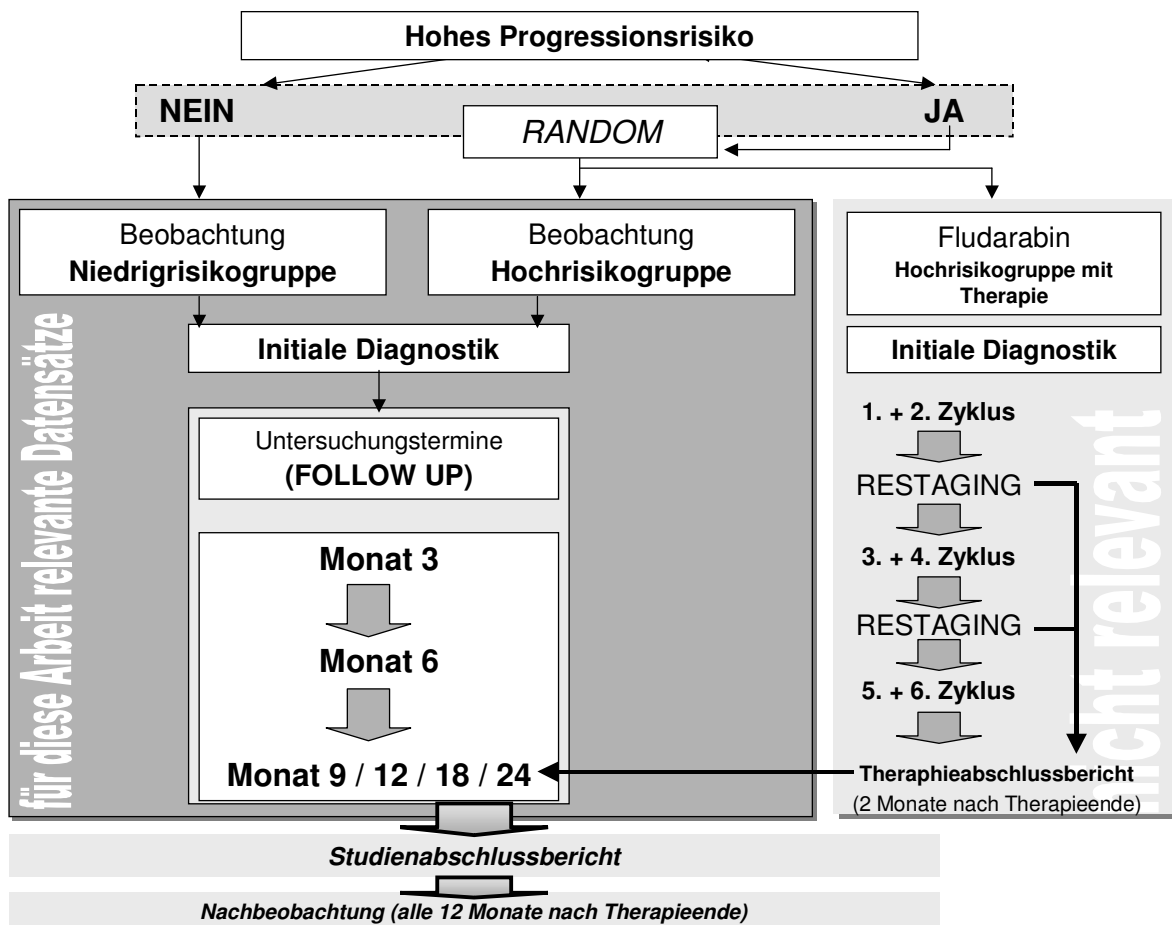


Abb. 2: Schematische Darstellung des Algorithmus der CLL-1 Studie

### 3.4 Diagnostik

Da es Gegenstand dieser Arbeit sein soll, das individuelle Progressionsrisiko der Patienten durch andere Faktoren genauer bewerten zu können, stehen zur Auswertung die Patienten im Beobachtungsarm beider Gruppen im Vordergrund. Der Ablauf der Diagnostik im Beobachtungsarm wird im Folgenden geschildert:

Wie in Abb. 2 ersichtlich, werden die Patienten nach einer initialen Untersuchung im ersten Jahr vierteljährlich, im zweiten Jahr halbjährlich untersucht. Nach zwei Jahren Beobachtungszeitraum erfolgte dann ein Studienabschlussbericht. Weitere Nachbeobachtungen waren dann alle 12 Monate vorgesehen.

Folgende Parameter wurden bei der Initialuntersuchung erhoben:

- Anamnese und körperliche Untersuchung
- Datum der Erstdiagnose
- Krankheitsstadium nach Binet und Rai

- Der Allgemeinzustand nach ECOG Kriterien (Abb. 3)
- B- Symptomatik
- Eventuell bestehende Vorerkrankungen, die nicht zum Ausschluss aus der Studie führten
- Laboruntersuchung einschließlich Coombstest
- Röntgenthorax in zwei Ebenen
- Abdomensonographie, ggf. CT des Abdomen (fakultativ)
- EKG
- Erfassung der Lebensqualität durch den Spitzer Lebensqualitätsindex
- Molekulare Zytogenetik: Mit Hilfe der Fluoreszenz in-situ-Hybridisierung wurden von Seiten der Universität Heidelberg die Zellen auf die häufigsten chromosomalen Aberrationen bei CLL untersucht ( Prof. Dr. H. Döhner, Medizinische Klinik III und Poliklinik V, Universität Ulm)
- Lymphknotenhistologie: Zur genaueren Differenzierung der gemäß der R.E.A.L. – Klassifikation, beziehungsweise WHO-Klassifikation bestehenden Unterformen und zur Klärung ihrer diagnostischen Bedeutung

In den Nachfolgeuntersuchungen wurden folgende Parameter erfasst:

- Anamnese
- Kompletter klinischer Lymphknotenstatus
- Palpation von Leber und Milz
- Abdomensonographie, bei zuvor pathologischem Befund oder bei Progress
- Röntgenthorax nach 12 und 24 Monaten
- Blutbild und Differentialblutbild
- Laborchemie

ECOG– Kriterien zur Beurteilung des Allgemeinzustandes:

- 0 Volle Belastbarkeit, Patient kann ohne Einschränkung allen vor der Erkrankung möglichen Aktivitäten nachgehen
- 1 Anstrengende Tätigkeiten nur mit Einschränkung möglich, kann aber leichten Haus- und Büroarbeiten nachgehen
- 2 Arbeitsaktivitäten nicht möglich, aber ambulant und zur vollständigen Selbstversorgung in der Lage. Weniger als 50% der Wachzeit bettlägrig
- 3 Teilweise pflegebedürftig, mehr als 50% der Wachzeit bettlägrig
- 4 Komplette pflegebedürftig, ständig bettlägrig

*Abb. 3: ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Kriterien zur Beurteilung des Allgemeinzustandes*

Insbesondere wurden zur Analyse der Prognosefaktoren bei allen Patienten initial folgende Parameter erhoben:

- Alter und Geschlecht des Patienten
- Binet- und Rai Stadium
- Zahl der Lymphozyten im peripheren Blut
- Hämoglobinwert
- Thrombozytenzahl
- Knochenmarkshistologie und -zytologie
- Lymphknotenhistologie, soweit die Entnahme mit vertretbarem Risiko vorgenommen werden konnte
- Serumimmunglobulinspiegel
- Lymphozytenverdopplungszeit
- Serum-Beta-2-Mikroglobulin
- Serum-Thymidinkinase
- Serum-Laktatdehydrogenase
- Serum-Albumin
- Zahl der vergrößerten Lymphknoten
  - anhand der klinischen Untersuchung
  - durch Röntgen Thorax Aufnahme
  - durch abdominelle Sonographie
- Sonographisch bestimmte Hepato- und Splenomegalie

- Molekulare Zytogenetik mit Hilfe der Fluoreszenz-in-situ Hybridisierung
- B Symptome
- Allgemeinzustand nach den ECOG Kriterien

Die Analyse der Wertigkeit der oben genannten Parameter war Gegenstand dieser Arbeit. Als primärer Endpunkt der Studie und dieser Analyse galt das progressionsfreie Überleben, als sekundärer das Gesamtüberleben.

### 3.5 Erfassung des Krankheitsstatus

Um die Prognosefaktoren richtig deuten zu können, erfolgte die Beschreibung des Krankheitsstatus im Rahmen der Studie nach den neuen Kriterien der National Cancer Institute-Sponsored Working Group (Cheson et al. 1988). Der Krankheitsstatus wurde stets im Vergleich zum Ausgangsstatus nach NCI-Kriterien (Abb.4) bei Studieneinschluss betrachtet.

Folgende Veränderungen des Krankheitsstatus wurden erfasst:

- Komplette Remission
- Partielle Remission
- Progression
- Stabile Erkrankung

Der Zustand der kompletten Remission liegt vor, wenn mindestens zwei der in Abbildung 4 aufgeführten Kriterien erfüllt sind. Im Status der partiellen Remission, muss für mindestens 2 Monate eine Abnahme der Lymphozytenzahl um 50% und eine Verkleinerung der Lymphadenopathie beziehungsweise der Hepatosplenomegalie um mehr als 50% in Kombination mit einem der in Abb. 4 aufgeführten Kriterien erfüllt sein. Eine Krankheitsprogression liegt vor, wenn eines der Kriterien aus Abb. 4 erfüllt ist.

	Komplette Remission (CR).	Partielle Remission (PR)	Progression (PD)
Lymphknoten (LK)	Keine vergrößerten LK mehr nachweisbar (gesichert durch Röntgenthorax und Abdomensonographie, ggf .CT)	Verkleinerung der LK um mehr als 50% (im Vergleich zum Ausgangswert bei Studieneinschluss)	Vergrößerung von mind. 2 LK, ohne andere Erklärung um $\geq 100\%$  Auftreten neuer pathologischer LK Vergrößerungen

Leber/Milz	Keine Hepato– und/oder Splenomegalie mehr nachweisbar	Verkleinerung um $\geq 50$ % (im Vergleich zum Ausgangswert)	Sonographische Größenzunahme $\geq 25\%$ , Auftreten einer eindeutigen, vorher nicht nachweisbaren Hepato- oder Splenomegalie
Krankheits- symptome	Keine		
Neutrophile ( $10^9/l$ )	Mehr als 1,5	$\geq 1,5$ oder $\geq 50$ % Verbesserung	
Thrombozyten ( $10^9/l$ )	$>100$	$> 100$ oder $> 50\%$ Verbesserung	
Hämoglobin (g/dl)	$>11.0$	$> 11$ oder $> 50\%$ Verbesserung	
Lymphozyten absolut ( $10^9/l$ )	$< 4$	Abnahme $> 50$ %	Dauerhafter Anstieg $> 100$ %
Knochenmarks- zytologie	$< 30$ % Lymphozyten		Übergang in ein Richtersyndrom oder eine Prolymphozyten- leukämie
Binetstadium			Übergang von Stadium A nach B oder C
Stabile Erkrankung (SD): wenn die Kriterien für CR, PR und PD nicht erfüllt sind			

Abb. 4: Definition des Krankheitsstatus nach NCI– Kriterien

### 3.6 Datenerfassung und Dokumentation

Zur Erfassung der Parameter wurde den Zentren für jeden Patienten ein Dokumentationsbogen zugeschickt, in dem der Krankheitsverlauf mit allen Untersuchungen für den Zeitraum der Studie festgehalten wurde (siehe Anhang D).

Außerdem wurde halbjährlich der Spitzer Lebensqualitätsindex erhoben.

Weiterhin wurde in den Verlaufsuntersuchungen das Auftreten von Infektionen dokumentiert. Infektionen wurden gemäß ihrer Ätiologie in bakteriell, viral und mykotisch (bewiesen oder wahrscheinlich) unterteilt und nach Schweregrad bezüglich der Therapieindikation (symptomatisch, oral, parenteral) dokumentiert.

Bei Beginn einer Therapie wurde sowohl die Art der Therapie, als auch der Therapieerfolg erfasst.

Als Überlebenszeit wurde die Zeit von Aufnahme in die Studie bis zum Tod dokumentiert. Es erfolgte eine Dokumentation der Todesursache, die von den Ärzten als „CLL assoziiert“ oder als „nicht assoziiert“ bewertet wurde.

### 3.7 Datenanalyse

Der Aussagewert der einzelnen Prognoseparameter für das progressionsfreie Überleben wurde mittels univariater Analyse untersucht. Die Analyse des progressionsfreien Überlebens und der Überlebenszeit erfolgte nach der Methode von Kaplan und Meier.

Mit der Kaplan Meier Methode lässt sich die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Ereignisses, in dieser Arbeit die Krankheitsprogression, einschätzen. Dies ist auch dann möglich, wenn nicht alle Patienten identische Beobachtungszeiträume haben. Bei den in der Analyse auftretenden zensierten Daten handelt es sich um Patienten, bei denen ein Progress bei Auswertung noch nicht eingetreten ist.

Die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit schätzt den Anteil aller Patienten, bei denen noch kein Progress aufgetreten ist.

Die Überlebenskurven wurden anhand des Log Rank Tests verglichen. Der Log Rank Test ist ein statistischer Test zum Gruppenvergleich. Er gewichtet alle Ereignisse gleich. Die Analyse wurde mit SPSS Version 10 durchgeführt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Eingeschlossene Patienten

Von Juni 1997 bis August 2002 wurden 630 Patienten aus 60 Zentren in Deutschland und Österreich für das CLL-1-Protokoll gemeldet. Zum Zeitpunkt der Auswertung waren 417 Patienten risikostratifiziert.

291 Patienten, zu denen zum Zeitpunkt der Analyse Daten vorlagen, wurden im Rahmen dieser Arbeit ausgewertet, von denen 236 dem Niedrigrisikoarm angehörten. 55 Patienten des Hochrisikoarms konnten ausgewertet werden. Von den Patienten im Hochrisikoarm wurden nur die Patienten im Beobachtungsarm, nicht jedoch die therapierten Patienten, zur Analyse der Prognosefaktoren hinzugezogen. Zu den 48 Patienten, die in den Beobachtungsarm der Hochrisikogruppe randomisiert wurden, wurden noch 7 weitere Patienten aus dem Therapiearm hinzugezogen, die nicht therapiert wurden.

Tabelle 1 zeigt die Ursachen, weshalb keine Therapie durchgeführt wurde.

Begründung für nicht durchgeführte Therapie	Anzahl der Patienten (n)
Therapie nachträglich abgelehnt	3
Keine Therapie wegen niedriger Lymphozytenwerte durchgeführt	1
Tod vor Therapiebeginn	1
Grund nicht bekannt	1

*Tabelle 1: Ursachen, weswegen bei Patienten des Therapiearms keine Therapie durchgeführt wurde*

Der Beobachtungszeitraum betrug zwischen drei und 36 Monaten. Es ergab sich eine mediane Verlaufsbeobachtung von 12,2 Monaten.

Zum Zeitpunkt der Auswertung hatten 64 Patienten die Studie bereits protokollgemäß beendet. 17 Patienten beendeten die Studie nicht protokollgemäß. Von diesen Patienten wurde bei sieben aufgrund einer Krankheitsprogression eine Therapie eingeleitet, vier Patienten waren im Beobachtungszeitraum nicht mehr erschienen, zwei Patientinnen erlitten ein Mammakarzinom, einer verstarb an einem Myokardinfarkt und zwei Patienten entschieden sich nachträglich gegen die Studie.

Der Krankheitsstatus wurde von den behandelnden Ärzten nach NCI Kriterien beurteilt. Von 208 Patienten lagen zum Zeitpunkt der Auswertung Daten bezüglich des Krankheitsstatus vor. Im beobachteten Zeitraum erlitten 42 dieser Patienten (20,2%) eine Krankheitsprogression nach Einschätzung der behandelnden Ärzte, während sich der Krankheitsverlauf bei 166 Patienten (79,8%) als stabil erwies. Von 83 Patienten lagen zum Zeitpunkt der Auswertung noch keine Angaben über den Krankheitsstatus vor.

Zusätzlich wurde auch das aktuelle Krankheitsstadium nach Binet als Prognosekriterium abgefragt. Einen Progress des Binetstadiums zeigten 24 der 208 Patienten (11,5%).

#### *Patientencharakteristika*

Der jüngste in die CLL 1 Studie aufgenommene Patient war 32,9 Jahre, der älteste 75,6 Jahre. Das mittlere Alter betrug 60,1 Jahre. Die untersuchte Gruppe bestand aus 174 männlichen (59,8%) und 117 weiblichen (40,2%) Patienten.

Das Histogramm zeigt die Alters- und Geschlechtsverteilung aller 291 Patienten:

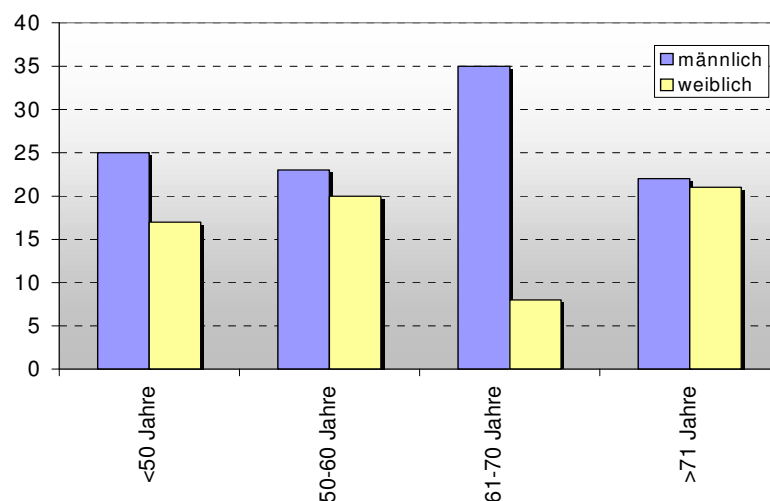


Abb. 5: Alters- und Geschlechtsverteilung der untersuchten Patientengruppe

#### 4.2. Prognosefaktoren

In der vorliegenden Arbeit wurde die Relevanz verschiedener Prognosefaktoren, welche bei Studieneinschluss erhoben wurden, untersucht. In den einzelnen Kapiteln ist die univariate Analyse nach Kaplan Meier für verschiedene Faktoren aufgeführt:

Für die Analyse der einzelnen Faktoren konnte aus der Gesamtzahl von 291 Patienten meist nur eine geringere Anzahl hinzugezogen werden, da zum Zeitpunkt der Auswertung einige Parameter noch nicht vollständig erfasst waren.

Zuerst wurden die verschiedenen Stratifikationskriterien hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens miteinander verglichen :

- Hochrisiko- versus Niedrigrisikogruppe
- Patienten mit erhöhten Serumthymidinkinasewerten ( $>7$  U/l) versus Patienten mit niedrigeren Werten ( $\leq 7$  U/l)
- Patienten mit erhöhten Serumthymidinkinasewerten ( $> 10$  U/l) versus Patienten mit niedrigeren Werten ( $\leq 10$  U/l)
- Patienten mit erhöhtem Beta-2-Mikroglobulin ( $> 3,5$  mg/l) versus Patienten mit niedrigeren Werten ( $\leq 3,5$  mg/l)



- Patienten mit erhöhtem Beta-2-Mikroglobulin ( $>3,0$  mg/l) versus Patienten mit niedrigeren Werten ( $\leq 3,0$  mg/l)
- Lymphozytenverdopplungszeit  $< 12$  Monate versus Lymphozytenverdopplungszeit  $\geq 12$  Monate
- Keine oder noduläre Knochenmarksinfiltration versus nicht noduläre Infiltration

Hinsichtlich ihrer prognostischen Wertigkeit wurden auch folgende Parameter untersucht:

- Alter (Altersgrenze 60 Jahre)
- Geschlecht
- ECOG Status (ECOG 0 versus 1 und 2)
- B- Symptomatik
- Auftreten von Infektionen
- Lymphadenopathie
- Bedeutung der am häufigsten befallenen Lymphknotenregionen (zervikale, axilläre, inguinale Lymphadenopathie)
- Lymphadenopathie in bildgebenden Verfahren
- Hepato- und Splenomegalie in der klinischen Untersuchung
- Hepato- und Splenomegalie in bildgebenden Verfahren

Folgende hämatologische Parameter wurden auf ihre prognostische Bedeutung hin untersucht:

- Hämoglobinwert ( $\geq 12$  g/dl versus  $< 12$  g/dl,  $\geq 14$  g/dl versus  $< 14$  g/dl)
- Thrombozytenwert ( $\geq 200$  G/l versus  $< 200$  G/l)
- Lymphozytenwert ( $\leq 20$  G/l versus  $> 20$  G/l,  $\leq 28$  G/l versus  $> 28$  G/l,  $\leq 43$  G/l versus  $> 43$  G/l)

Im Kapitel serologische Parameter werden folgende Werte untersucht:

- Laktatdehydrogenase ( $\leq 230$  U/l versus  $> 230$  U/l)
- Immunglobulin A ( $< 70$  mg/dl versus  $\geq 70$  mg/dl)
- Immunglobulin G ( $< 700$  mg/dl versus  $\geq 700$  mg/dl)
- Immunglobulin M ( $< 40$  mg/dl versus  $\geq 40$  mg/dl)

### 4.3 Analyse der Risikostratifikationsparameter

#### 4.3.1 Stratifikationskriterien

Von den 291 ausgewerteten Patienten befanden sich 236 im Niedrigrisikoarm (81,1%) und 55 im Hochrisikoarm (18,9%).

Angaben zum Krankheitsstatus lagen zum Auswertungszeitpunkt von 38 Patienten im Hochrisiko- und von 170 Patienten im Niedrigrisikoarm vor.

Eine Krankheitsprogression nach Angaben der behandelnden Ärzte erlitten in der Niedrigrisikogruppe 28 Patienten (16,5 %), in der Hochrisikogruppe 14 Patienten (36,8%), während 142 Patienten der Niedrigrisikogruppe (83,5%) und 24 Patienten der Hochrisikogruppe (63,2%) einen stabilen Krankheitsverlauf aufwiesen.

Ein Wechsel des Binetstadiums zeigte sich bei 8 Patienten im Hochrisikoarm (21,1%) gegenüber 16 in der Niedrigrisikogruppe (9,4%).

Krankheitsstatus	Hochrisikogruppe		Niedrigrisikogruppe	
	(n= 38 )	%	(n=170)	%
<i>Krankheitsstatus nach Einschätzung der behandelnden Ärzte</i>				
Progression	14	36,8	28	16,5
stabile Erkrankung	24	63,2	142	83,5
<i>Krankheitsstatus nach Binet</i>				
Wechsel des Binetstadiums	8	21,1	16	9,4

Tabelle 2: Krankheitsprogression in Hoch- und Niedrigrisikogruppe

#### Verteilungsmerkmale der einzelnen Stratifikationsparameter

Im Hochrisikoarm wiesen 50 Patienten (91%) eine erhöhte Serumthymidinkinase von mehr als 7 U/l auf. 16 Patienten (29,1%) dieser Gruppe hatten erhöhte Beta-2-Mikroglobulinwerte. Bei 20 Patienten (36,4%) fand sich eine Lymphozytenverdopplungszeit von weniger als 12 Monaten und 45 Patienten (81,8%) zeigten ein nicht noduläres Knochenmarksinfiltrationsmuster.

Im Niedrigrisikoarm hingegen zeigten sich nur bei 44 Patienten (18,6%) erhöhte Thymidinkinasewerte und nur bei 16 Patienten (6,7%) waren die Beta-2-Mikroglobulinwerte erhöht. Eine verkürzte Lymphozytenverdopplungszeit trat in 28 Fällen (11,9%) auf. Eine nicht noduläre Knochenmarksinfiltration ließ sich bei 64 Patienten (27,1%) nachweisen (siehe Tabelle 3).

Stratifikationskriterium	Patientenzahl HR	Prozentualer Anteil HR	Patientenzahl LR	Prozentualer Anteil LR
Thymidinkinase >7U/l	50	91,0%	44	18,6%
Beta-2-Mikroglobulin >3,5mg/l	16	30,2%	16	6,7%
LVZ <12 Monate	20	36,4%	28	11,8%
Nicht noduläre Knochenmarksinfiltration	45	81,8%	64	27,1%

Tabelle 3: Verteilung der einzelnen Stratifikationsparameter im Hoch- und Niedrigrisikoarm

#### Analyse des progressionsfreien Überlebens für beide Risikogruppen

Das progressionsfreie Überleben lag in der Hochrisikogruppe bei einem Minimum von 2,6 Monaten und bei einem Maximum von 44,9 Monaten. In der Niedrigrisikogruppe lag das Minimum bei 0,95 Monaten, das Maximum bei 41,2 Monaten.

Der Vergleich der beiden Gruppen in der univariaten Analyse (Kriterium: Progression nach Einschätzung der Ärzte) zeigte für die Niedrigrisikogruppe eine progressionsfreie Überlebenszeit von 41,4 Monaten, für die Hochrisikogruppe hingegen eine progressionsfreie Überlebenszeit von 28,8 Monaten. Der Vergleich erwies sich als signifikant ( $p = 0,0083$ ).

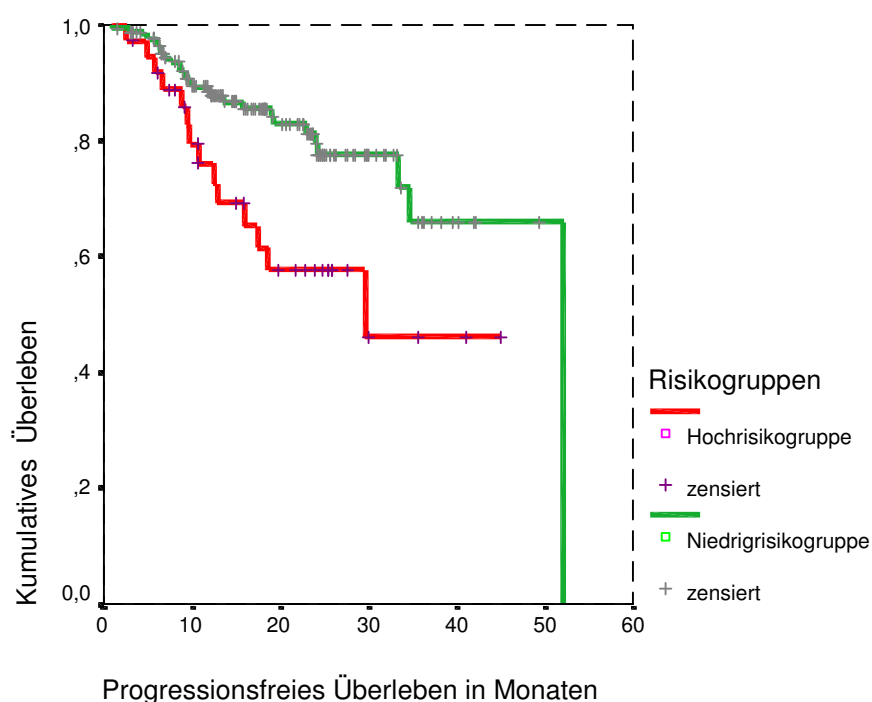


Abb. 6: Prognostische Wertigkeit der Risikogruppen der CLL 1 Studie für das progressionsfreie Überleben nach Kaplan Meier

#### 4.3.2 Serumthymidinkinase

Zur Analyse des Prognosefaktors Serumthymidinkinase wurden zwei verschiedene Cut- Off- Werte verwendet.

## 4.3.2.1 Serumthymidinkinase mit Grenzwert 7 U/l

Als Stratifikationskriterium wurde im Rahmen der CLL 1 Studie ein erhöhter Wert der Serumthymidinkinase (TK) ab 7 U/l festgesetzt. Im folgenden wurde die Wertigkeit des Serumthymidinkinasewertes von mehr als 7 U/l für die Prognose der Patienten untersucht:

In der gesamten Patientengruppe (n= 282) wiesen 188 Patienten (66,7%) Werte von  $\leq 7$  U/l, 94 Patienten (33,3%) Werte von  $> 7$  U/l auf. Insgesamt mussten bei der Analyse dieses Faktors 88 Patienten wegen fehlender Angabe zur Krankheitsprogression und/oder fehlender Thymidinkinasewerte ausgeschlossen werden.

Die Verteilung der Patienten im Hoch- und Niedrigrisikoarm zeigt Tabelle 4:

Thymidin-kinase	Hochrisikoarm		Niedrigrisikoarm	
	Anzahl der Patienten (n = 53 )	Prozentualer Anteil	Anzahl der Patienten (n = 229 )	Prozentualer Anteil
$\leq 7$ U/l	3	5,7%	185	80,8%
$> 7$ U/l	50	94,3%	44	19,2%

Tabelle 4: Verteilung des Prognosefaktors Thymidinkinase (Grenzwert 7 U/l) im Hoch- und Niedrigrisikoarm

Eine Krankheitsprogression nach Einschätzung der behandelnden Ärzte erlitten 16 Patienten (11,5%) mit niedrigen Thymidinkinasewerten ( $\leq 7$  U/l), während bei 123 Patienten (88,5%) der Verlauf als stabil beurteilt wurde. Demgegenüber wurde bei 25 (39,1%) der 64 Patienten mit erhöhten Werten ( $>7$  U/l) eine Krankheitsprogression beobachtet. 39 Patienten (60,9%) zeigten einen stabilen Verlauf.

Während des Beobachtungszeitraums wechselten neun Patienten (6,4%) mit niedrigen und 15 Patienten (23,4%) mit erhöhten Thymidinkinasewerten das Binetstadium im Sinne eines Progresses.

Krankheitsstatus	TK $\leq 7$ U/l		TK $> 7$ U/l	
	(n= 139 )	%	(n=64)	%
<i>Krankheitsstatus nach Einschätzung der behandelnden Ärzte</i>				
Progression	16	11,5	25	39,1
stabile Erkrankung	123	88,5	39	60,9
<i>Krankheitsstatus nach Binet</i>				
Wechsel des Binetstadiums	8	6,4	15	23,4

Tabelle 5: Krankheitsstatus in Abhängigkeit der Ausprägung des Parameters Thymidinkinase (Grenzwert 7 U/l)

## Analyse des progressionsfreien Überlebens (Kriterium Thymidinkinase, Grenzwert 7 U/l)

Der Zeitraum bis zur Krankheitsprogression hatte in der Gruppe der Patienten, die TK-Werte unter 7 U/l aufwiesen ein Minimum von 0,95 Monaten und ein Maximum von 49,31 Monaten.

In der Gruppe mit Werten über 7 U/l betrug der kleinste Zeitraum bis zur Progression der Erkrankung 1,58 Monate, der maximale 52,17 Monate.

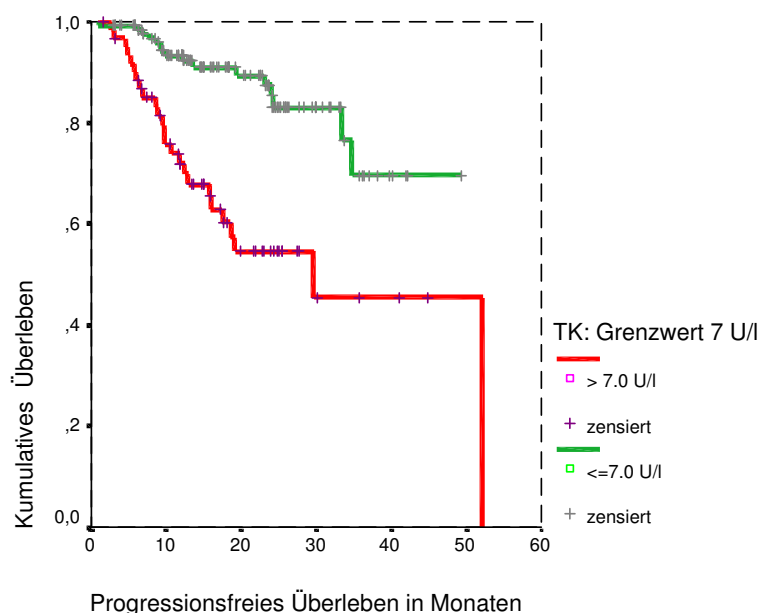


Abb. 7: Prognostische Wertigkeit des Risikofaktors Thymidinkinase ( $>7\text{U/l}$ ) für das progressionsfreie Überleben nach Kaplan Meier

In der univariaten Analyse dieser beiden Patientengruppen zeigte sich für die Patienten mit niedrigen Thymidinkinasewerten eine signifikant längere Überlebenszeit ohne Krankheitsprogression ( $p < 0,001$ ). In Abb. 7 sind die unterschiedlichen Überlebenskurven beider Gruppen graphisch dargestellt.

#### 4.3.2.2 Serumthymidinkinasewert mit Grenzwert 10 U/l

Bei der Analyse der Patientengruppen, die sich durch Thymidinkinasewerte von über 10 U/l und kleiner oder gleich 10 U/l unterscheiden, zeigen sich folgende Ergebnisse:

Von den 282 Patienten, bei denen zum Auswertungszeitpunkt Thymidinkinasewerte vorlagen wiesen 57 (20,2%) Spiegel von mehr als 10 U/l auf, während 225 Patienten (79,8%) niedrigere Werte hatten.

Von den 57 Patienten mit stark erhöhter Thymidinkinase gehörten 36 (63,2%) der Hochrisikogruppe und 21 Patienten (36,8%) der Niedrigrisikogruppe an. Die Verteilung des Prognosefaktors in Hoch- und Niedrigrisikoarm zeigt Tabelle 6.

Thymidin-kinase	Hochrisikoarm		Niedrigrisikoarm	
	Anzahl der Patienten (n = 53 )	Prozentualer Anteil	Anzahl der Patienten (n = 229 )	Prozentualer Anteil
≤ 10 U/l	17	32,1%	208	90,8%
> 10 U/l	36	67,9%	21	9,2%

Tabelle 6: Verteilung des Prognosefaktors Thymidinkinase (Grenzwert 10 U/l) in Hoch- und Niedrigrisikoarm

Bezüglich des Krankheitsstatus wurden 203 Patienten ausgewertet, von denen 165 (81,3%) Werte unter 10 U/l und 38 Patienten (18,7%) Werte über 10 U/l aufwiesen.

Unter den Patienten mit Thymidinkinasewerten von mehr als 10 U/l wurden im Beobachtungszeitraum 17 Patienten (44,7%) nach Einschätzung der Ärzte progredient. Eine stabile Erkrankung hingegen zeigten 21 Patienten (55,3%).

Unter den Patienten mit Thymidinkinasewerten von weniger als 10 U/l zeigten 141 (85,5%) nach Einschätzung der behandelnden Ärzte einen stabilen Krankheitsverlauf auf. 24 Patienten (14,5%) erlitten eine Krankheitsprogression.

Ein Wechsel des Binetstadiums zeigte sich bei Werten > 10 U/l bei 10 Patienten (26,3%). Unterhalb des festgelegten Serumspiegels wechselten 14 Patienten (8,5%) das Binetstadium.

Krankheitsstatus	TK ≤ 10 U/l		TK > 10 U/l	
	(n= 165 )	%	(n=38)	%
<i>Krankheitsstatus nach Einschätzung der behandelnden Ärzte</i>				
Progression	24	14,5	17	44,7
stabile Erkrankung	141	85,5	21	55,3
<i>Krankheitsstatus nach Binet</i>				
Wechsel des Binetstadiums	14	8,5	10	26,3

Tabelle 7: Krankheitsstatus in Abhängigkeit der Höhe des Parameters Thymidinkinase (Grenzwert 10 U/l)

#### Analyse des progressionsfreien Überlebens (Kriterium Thymidinkinase Grenzwert 10 U/l)

Das progressionsfreie Überleben bei erhöhten Thymidinkinasewerten variierte zwischen 1,58 und 52,17 Monaten, bei niedrigen Werten zwischen 0,95 und 52,17 Monaten.

Die univariate Analyse nach Kaplan Meier ergab bei einem Thymidinkinasewert von über 10 U/l ein medianes Überleben von 19,6 Monaten, welches deutlich unter der Gruppe mit niedrigeren Thymidinkinasewerten lag. Dieser Unterschied erwies sich durch die Prüfung im Log Rank Test als hochsignifikant ( $p < 0,001$ ).

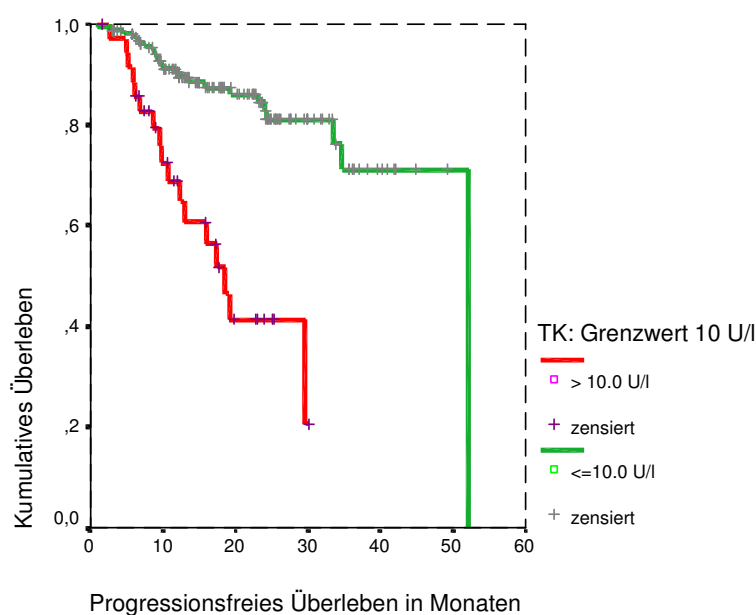


Abb. 8: Prognostische Wertigkeit des Faktors Thymidinkinase ( $> 10 \text{ U/l}$ ) für das progressionsfreie Überleben nach Kaplan Meier

#### 4.3.3 Beta-2-Mikroglobulin

Auch bezüglich des Serumparameters Beta-2-Mikroglobulin wurde die Analyse von Kaplan Meier für zwei unterschiedliche Grenzwerte durchgeführt. Es erfolgte die Analyse bei einem Grenzwert von  $3,5 \text{ mg/l}$  und bei einem Grenzwert von  $3,0 \text{ mg/l}$ .

##### 4.3.3.1 Beta-2-Mikroglobulin mit Grenzwert $3,5 \text{ mg/l}$

Der als Stratifikationsparameter in der CLL1-Studie verwendete Grenzwert für Beta-2-Mikroglobulin (B-2-M) von  $3,5 \text{ mg/l}$  wurde in der vorliegenden Arbeit hinsichtlich seiner eigenständigen Aussagekraft als Risikoparameter bezüglich des progressionsfreien Überlebens in frühen Stadien der CLL untersucht.

Insgesamt wiesen 32 Patienten (11,3%) einen über diesen Grenzwert erhöhten, 251 Patienten (88,7%) einen niedrigeren Wert auf. Bei 8 Patienten war keine Analyse durchgeführt worden.

In der Hochrisikogruppe waren 30,2% der Patienten ( $n = 16$ ) von Werten über diesem Grenzwert betroffen, in der Niedrigrisikogruppe 7% ( $n = 16$ ). Weniger als  $3,5 \text{ mg/l}$  hatten in der Hochrisikogruppe 69,8% ( $n = 37$ ), in der Niedrigrisikogruppe 93,0% ( $n = 214$ ).

Beta-2-Mikro-Globulin	Hochrisikoarm		Niedrigrisikoarm	
	Anzahl der Patienten (n = 53 )	Prozentualer Anteil	Anzahl der Patienten (n = 230 )	Prozentualer Anteil
≤ 3,5 mg/l	37	69,8%	214	93,0%
> 3,5 mg/l	16	30,2%	16	7,0%

Tabelle 8: Verteilung des Prognosefaktors Beta-2-Mikroglobulin im Hoch- und Niedrigrisikoarm

Bezüglich der Krankheitsprogression in Abhängigkeit der Beta-2-Mikroglobulinwerte konnten 204 Patienten analysiert werden. Davon wiesen 25 erhöhte (12,3%) und 179 (87,7%) normale Werte auf.

Die behandelnden Ärzte schätzten 9 Patienten (36%), die das Merkmal aufwiesen als progredient ein, während 16 (64%) einen stabilen Verlauf aufwiesen.

Bei negativer Merkmalsausprägung wurden nur 32 (17,9%) progredient. 147 (82,1%) zeigten einen stabilen Krankheitsverlauf.

Das Binetstadium wechselten 5 (20%) von 32 Patienten mit Beta-2-Mikroglobulinwerten > 3,5 mg/l, bei Werten von ≤ 3,5 mg/l 19 (10,6%) von 179 Patienten.

Krankheitsstatus	Beta-2-M ≤ 3,5 mg/l		Beta-2-M > 3,5 mg/l	
	(n= 179 )	%	(n=25)	%
<i>Krankheitsstatus nach Einschätzung der behandelnden Ärzte</i>				
Progression	32	17,9	9	36
stabile Erkrankung	147	82,1	16	64
<i>Krankheitsstatus nach Binet</i>				
Wechsel des Binetstadiums	19	10,6	5	20

Tabelle 9: Krankheitsstatus in Abhängigkeit der Höhe des Parameters Beta-2-Mikroglobulin (Grenzwert 3,5 mg/l)

Analyse des progressionsfreien Überlebens (Kriterium Beta-2-Mikroglobulin Cut off 3,5 mg/dl)

Bei Beta-2-Mikroglobulinwerten unter 3,5 mg/l variierte der Zeitraum bis zum Krankheitsprogress zwischen 0,95 Monaten und 49,31 Monaten. Werte unter 3,5 mg/l zeigten ein minimales progressionsfreies Überleben von 1,58 Monaten, ein Maximum von 52,17 Monaten.

In der Überlebensanalyse nach Kaplan Meier zeigte sich mit einem medianem Überleben von 33 Monaten bei erhöhten Werten, gegenüber einem Überleben von 38,8 Monaten kein signifikanter Unterschied (p=0,0799) zwischen beiden Gruppen.



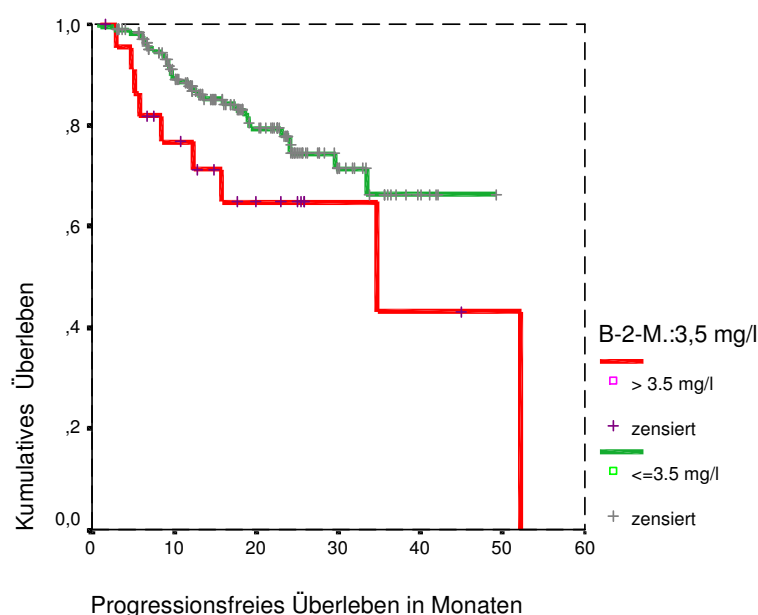


Abb. 9: Prognostische Wertigkeit des Faktors Beta-2-Mikroglobulin ( $>3,5$  mg/l) für das progressionsfreie Überleben nach Kaplan Meier

#### 4.3.3.2 Beta-2-Mikroglobulin mit einem Grenzwert 3,0 mg/l

Um zu testen, ob sich bei einem niedrigeren Cut- Off- Wert für Beta-2-Mikroglobulin eine prognostische Relevanz ergibt wurde der Grenzwert von 3,0 mg/l untersucht. 54 Patienten (19,1%) hatten Beta-2-Mikroglobulinwerte  $> 3,0$  mg/l, 229 Patienten (80,9%) zeigten keine Erhöhung über diesen Grenzwert.

Während die Verteilung von nicht erhöhten (29 Patienten, 52,7%) und über 3,0 mg/l erhöhten Werten (24 Patienten, 47,32%) im Hochrisikoarm ausgewogen war, wiesen im Niedrigrisikoarm 30 Patienten erhöhte Werte (13%) auf, während 200 Patienten (87%) unter dem Grenzwert von 3,0 mg/l lagen.

Beta-2-Mikro-Globulin	Hochrisikoarm		Niedrigrisikoarm	
	Anzahl der Patienten (n = 53 )	Prozentualer Anteil	Anzahl der Patienten (n = 230 )	Prozentualer Anteil
≤ 3,0 mg/l	29	54,7%	200	87,0%
> 3,0 mg/l	24	45,3%	30	13,0%

Tabelle 10: Verteilung des Prognosefaktors Beta-2-Mikroglobulin (Grenzwert 3,0 mg/l) im Hoch- und Niedrigrisikoarm

In der Gruppe von Patienten mit Beta-2- Mikroglobulinwerten unter 3,0 mg/l wiesen 139 Patienten (84,8%) einen stabilen Krankheitsverlauf auf. Bei 25 Patienten (15,2%) wurde eine Krankheitsprogression dokumentiert.

In der Patientengruppe, die über diesem Grenzwert lag, zeigten 16 Patienten (40%) eine Krankheitsprogression, 24 Patienten (60%) einen stabilen Krankheitsverlauf.

Einen Wechsel des Binetstadiums erlitten bei positivem Risikofaktor 8 von 40 Patienten (20%), bei negativer Ausprägung 16 von 164 Patienten (9,7%).

Krankheitsstatus	Beta-2-M $\leq 3,0$ mg/l		Beta-2-M $> 3,0$ mg/l	
	(n= 179 )	%	(n=25)	%
<i>Krankheitsstatus nach Einschätzung der behandelnden Ärzte</i>				
Progression	25	15,2	16	40
stabile Erkrankung	139	84,8	24	60
<i>Krankheitsstatus nach Binet</i>				
Wechsel des Binetstadiums	16	9,7	8	20

Tabelle 11: Krankheitsstatus in Abhängigkeit der Höhe des Parameters Beta-2-Mikroglobulin (Grenzwert 3,0 mg/l)

Analyse des progressionsfreien Überlebens (Kriterium Beta-2-Mikroglobulin Cut off 3,0 mg/dl)

Bei niedrigen Beta-2-Mikroglobulinwerten betrug das Zeitintervall bis zum Krankheitsprogress 41,18 Monate, bei erhöhten Werten hingegen betrug sie 50,6 Monate.

Das mediane Überleben betrug in der Gruppe mit Werten über 3,0 mg/l 30,83 Monate, in der Gruppe mit Werten unter diesem Grenzwert 35,17 Monate. Dieses Ergebnis stellte sich in der Untersuchung im Log Rank Test als signifikant heraus ( $p= 0,0036$ ).

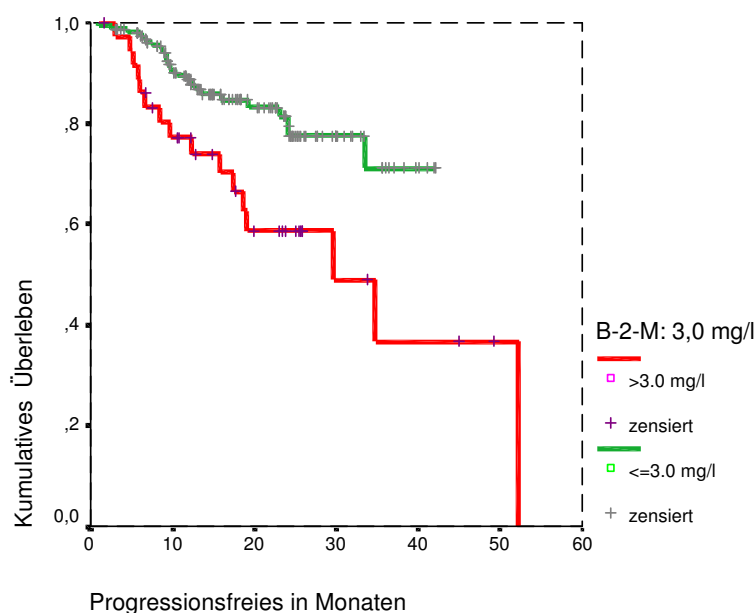


Abb. 10: Prognostische Wertigkeit des Faktors Beta- 2- Mikroglobulin ( $> 3,0$  mg/l) für das progressionsfreie Überleben nach Kaplan Meier

#### 4.3.4 Lymphozytenverdopplungszeit

Im Rahmen der Analyse wurde auch die Lymphozytenverdopplungszeit (LVZ) als eigenständiger Prognosefaktor untersucht. Es wurde zwischen einer Lymphozytenverdopplungszeit von kleiner 12 Monaten als Risikofaktor und einer Lymphozytenverdopplungszeit von mehr als 12 Monaten unterschieden.

Eine kurze Lymphozytenverdopplungszeit (< 12 Monate) wiesen 48 Patienten (19,4%), eine längere Verdopplungszeit ( $\geq$  12 Monate) wiesen 199 Patienten (80,6%) auf. Bei 44 Patienten existierten noch keine Daten zu diesem Parameter.

Während in der Hochrisikogruppe die Verteilung der Patienten hinsichtlich dieses Parameters nahezu gleich war ( 20 Patienten (43,5%), mit positivem, 26 Patienten (56,5%) mit negativem Risikofaktor), trat eine kurze Lymphozytenverdopplungszeit im Niedrigrisikoarm nur bei 28 Patienten (13,9%) auf. 173 Patienten (86,1%) dieser Gruppe hatten längere Lymphozytenverdopplungszeiten.

Lymphozytenverdopplungszeit	Hochrisikoarm		Niedrigrisikoarm	
	Anzahl der Patienten (n = 46 )	Prozentualer Anteil	Anzahl der Patienten (n = 201 )	Prozentualer Anteil
$\leq$ 12 Monate	20	43,5%	28	13,9%
> 12 Monate	26	56,5%	173	86,1%

*Tabelle 12: Verteilung des Prognosefaktors Lymphozytenverdopplungszeit (Grenzwert 12 Monate) im Hoch- und Niedrigrisikoarm*

198 Patienten konnten bezüglich der progressionsfreien Überlebenszeit analysiert werden. Davon hatten 38 eine Lymphozytenverdopplungszeit von weniger als 12 Monaten und 160 eine von mehr als 12 Monaten.

Von den 38 Patienten die eine kurze Lymphozytenverdopplungszeit aufwiesen, erlitten 14 Patienten (36,8%) eine Krankheitsprogression, 24 Patienten (63,2%) wiesen einen stabilen Krankheitsverlauf auf. Patienten mit einer Lymphozytenverdopplungszeit unter 12 Monaten wechselten in 9 Fälle (23,7%) im Beobachtungszeitraum das Binetstadium.

In der Patientengruppe, die eine längere Verdopplungszeit aufwies, wechselten 15 Patienten (9,4%) das Binetstadium.

Krankheitsstatus	LVZ ≤ 12 Monate		LVZ > 12 Monate	
	(n= 38 )	%	(n=160)	%
<i>Krankheitsstatus nach Einschätzung der behandelnden Ärzte</i>				
Progression	14	36,8	25	15,6
stabile Erkrankung	24	63,2	135	84,4
<i>Krankheitsstatus nach Binet</i>				
Wechsel des Binetstadiums	9	23,7	15	9,4

Tabelle 13: Krankheitsstatus in Abhängigkeit der Ausprägung des Parameters Lymphozytenverdopplungszeit (Grenzwert 12 Monate)

#### Analyse des progressionsfreien Überlebens (Kriterium Lymphozytenverdopplungszeit)

Bei einer Lymphozytenverdopplungszeit von mehr als 12 Monaten betrug der Zeitraum bis zur Krankheitsprogression im Minimum 0,95, im Maximum 52,2 Monate.

In der Gruppe der Patienten, die niedrigere Lymphozytenverdopplungszeiten aufwiesen zeigte sich ein minimaler Zeitraum bis zur Krankheitsprogression von 2,6 Monaten, ein maximaler Zeitraum von 33,3 Monaten.

In der Überlebensanalyse nach Kaplan Meier zeigte sich ein medianes Überleben von 23 Monaten für die Gruppe mit positivem Risikofaktor. In der Gruppe mit längerer Lymphozytenverdopplungszeit zeigte sich ein deutlich längeres medianes Überleben ohne Krankheitsprogression von 42,37 Monaten. Dieses Ergebnis stellte sich im Log Rank Test als signifikant heraus ( $p=0,0013$ ).

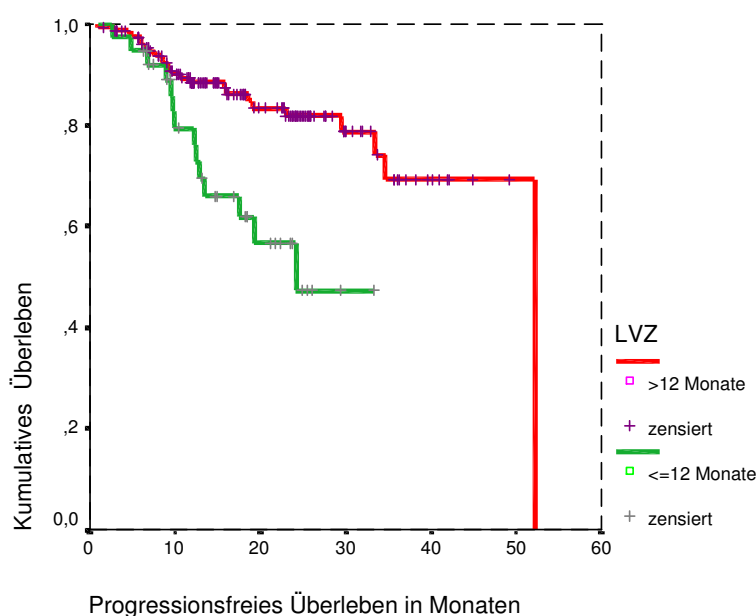


Abb. 11: Prognostische Wertigkeit des Faktors LVZ für das progressionsfreie Überleben nach Kaplan Meier

#### 4.3.5 Knochenmarksinfiltrationsmuster

Von den untersuchten Patienten wiesen 109 (40,7%) ein nicht noduläres, diffuses Knochenmarksinfiltrationsmuster als positiven Risikofaktor auf. Keine Infiltration oder ein noduläres Muster zeigte sich bei 159 Patienten (59,3%). Von 23 Patienten lagen diesbezüglich keine Daten vor.

In der Hochrisikogruppe zeigte sich bei 45 Patienten (90%) ein nicht noduläres Muster, während 5 Patienten (10%) das Merkmal nicht aufwiesen.

64 Patienten (29,4%) in der Niedrigrisikogruppe hatten eine diffuse Knochenmarksinfiltration, während bei 154 Patienten (70,6%) keine Infiltration oder ein noduläres Muster nachzuweisen war.

Knochenmarks-infiltration	Hochrisikoarm		Niedrigrisikoarm	
	Anzahl der Patienten (n = 50 )	Prozentualer Anteil	Anzahl der Patienten (n = 218 )	Prozentualer Anteil
nicht infiltriert/nodulär	5	10,0%	154	70,6%
nicht nodulär	45	90,0%	64	29,4%

Tabelle 14: Verteilung des Prognosefaktors Knochenmarksinfiltrationsmuster im Hoch- und Niedrigrisikoarm

194 Patienten konnten hinsichtlich der Krankheitsprogression ausgewertet werden, von denen 115 (59,3%) eine noduläre oder keine und 79 (40,7%) eine nicht noduläre Knochenmarksinfiltration aufwiesen.

Von den Patienten, die eine nicht noduläre Knochenmarksinfiltration aufwiesen, wurden 16 Patienten (20,3%) nach Einschätzung der behandelnden Ärzte progredient. 63 Patienten (79,7%) wiesen eine stabile Erkrankung auf. Bei 30 Patienten waren noch keine Daten vorhanden.

Die Verteilung war ähnlich in der Gruppe, die den Risikofaktor nicht aufwies: 24 Patienten (20,8%) erlitten eine Krankheitsprogression, 91 Patienten (79,2%) zeigten einen stabilen Krankheitsverlauf.

Krankheitsstatus	KMI nicht infiltriert/nodulär (n= 115 )		KMI nicht nodulär (n=79)	
		%		%
<i>Krankheitsstatus nach Einschätzung der behandelnden Ärzte</i>				
Progression	24	20,8	16	20,3
stabile Erkrankung	91	79,2	63	79,7
<i>Krankheitsstatus nach Binet</i>				
Wechsel des Binetstadiums	12	10,4	15	12,7

Tabelle 15: Krankheitsstatus in Abhängigkeit der Ausprägung des Parameters Knochenmarksinfiltrationsmuster

#### Analyse des progressionsfreien Überlebens (Kriterium Knochenmarksinfiltrationsmuster)

Eine Progression durch Wechsel des Binetstadiums zeigten in der Gruppe mit nicht nodulärem Knochenmarksinfiltrationsmuster 10 Patienten (12,7%), während in der anderen Gruppe 12 Patienten (10,4%) das Binetstadium wechselten.

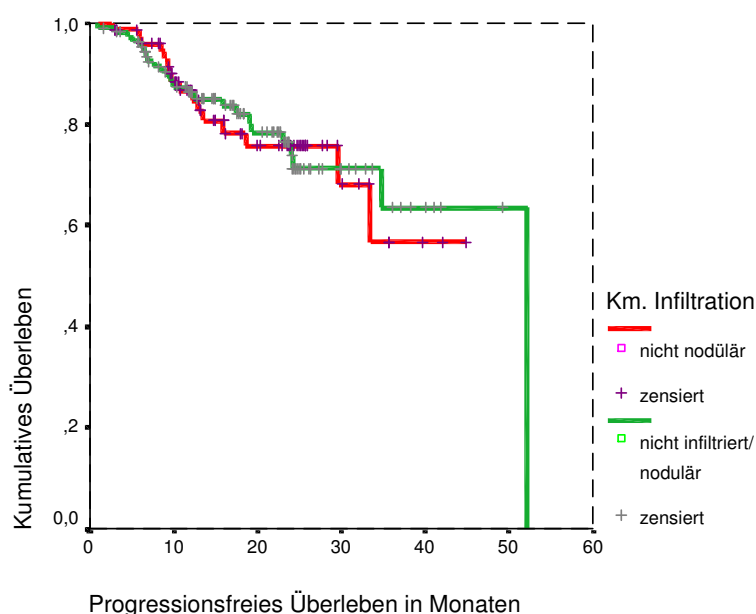


Abb. 12: Prognostische Wertigkeit des Knochenmarksinfiltrationsmusters für das progressionsfreie Überleben nach Kaplan Meier

Die Zeit bis zum Progress lag in der Gruppe der Patienten mit diffuser Knochenmarksinfiltration bei einem Minimum von 2,6 und einem Maximum von 44,6 Monaten.

In der zu vergleichenden Gruppe betrug das Minimum 0,95, Maximum 52,17 Monate.

In der Überlebensanalyse für Progress zeigt sich für die Gruppe mit Risikofaktor ein medianes Überleben von 34,2 Monaten, für die Gruppe, die das Merkmal nicht aufwies 39,8 Monate. Dieses Ergebnis stellte sich jedoch im Log Rank Test als grenzwertig signifikant heraus ( $p = 0,02$ ).

#### 4.3.6 Auswertung der Stratifikationsparameter

Die in der CLL 1 Studie gebildeten Risikogruppen aus den Parametern Thymidinkinase, Beta-2-Mikroglobulin, der Lymphozytenverdopplungszeit und dem Knochenmarksinfiltrationsmuster erwiesen sich in der univariaten Analyse des progressionsfreien Überlebens nach Kaplan Meier als signifikant.

Hochsignifikante Ergebnisse erbrachte die Einzelanalyse des Serumparameters Thymidinkinase bei der Untersuchung beider Cut- Off- Werte ( $p < 0,001$ ).

Bei dem Serumparameter Beta-2-Mikroglobulin war die Analyse nach Kaplan Meier nur für den Grenzwert von 3,0 mg/l, nicht jedoch für den Grenzwert von 3,5 mg/l, wie er in der CLL 1 Studie verwendet wurde, signifikant.

Auch die Lymphzytenverdopplungszeit erwies sich in der Analyse des progressionsfreien Überlebens als Einzelparameter signifikant, wohingegen die Ergebnisse für das Knochenmarksinfiltrationsmuster das Signifikanzniveau nicht erreichten.

Zusammenfassend können zwei zur Stratifikation herangezogene Parameter, nämlich die Thymidinkinase und die Lymphozytenverdopplungszeit als aussagekräftige Parameter genannt werden. Der zweite Serumparameter Beta-2-Mikroglobulin scheint nur bedingt, nämlich in Abhängigkeit vom Serumspiegel aussagekräftig. Das Knochenmarksinfiltrationsmuster stellte sich in dieser Patientengruppe als statistisch nicht aussagekräftig für das progressionsfreie Überleben heraus. Tabelle 16 gibt einen Überblick über die Ergebnisse.

Prognosefaktor	Log Rank Test (p=)
Risikogruppe	0,0083
Thymidinkinase Grenzwert 7 U/l	<0,001
Thymidinkinase Grenzwert 10 U/l	<0,001
Beta-2-Mikroglobulin Grenzwert 3,5 mg/l	0,0799 = n.s.
Beta-2-Mikroglobulin Grenzwert 3,0 mg/l	0,0036
Lymphozytenverdopplungszeit Grenzwert 12 Mon	0,0013
Knochenmarksinfiltrationsmuster	0,8747 = n.s.

*Tabelle 16: Zusammenfassung der Ergebnisse der Stratifikationsparameter für das progressionsfreie Überleben*

#### 4.4 Prognosefaktoren aus der klinischen Untersuchung

##### 4.4.1 Alter des Patienten

Als Einschlusskriterium in die CLL 1 Studie galt ein Alter von weniger als 75 Jahren, wodurch die untersuchte Patientengruppe begrenzt war.

Zur Untersuchung des Alters als Risikofaktor für die Krankheitsprogression wurden die Patienten in zwei Gruppen aufgeteilt, wobei die Grenze zwischen beiden Gruppen bei 60 Jahren festgesetzt wurde.

##### 4.4.1.1 Altersgrenze 60 Jahre

149 Patienten (51,2%) waren älter als 60, während 142 Patienten (48,8%) jünger als 60 Jahre waren.

Die Verteilung der beiden Altersgruppen in Hoch- und Niedrigrisikoarm zeigt Tabelle 17:

Alter	Hochrisikoarm		Niedrigrisikoarm	
	Anzahl der Patienten (n = 55 )	Prozentualer Anteil	Anzahl der Patienten (n = 236 )	Prozentualer Anteil
≤ 60 Jahre	27	49,1%	115	48,7%
> 60 Jahre	28	50,9%	121	51,3%

Tabelle 17: Verteilung des Prognosefaktors Alter (Grenze: 60 Jahre) im Hoch- und Niedrigrisikoarm

Zur Analyse der Krankheitsprogression konnten 206 Patienten ausgewertet werden. In der jüngeren Altersgruppe erlitten im Beobachtungszeitraum 19 Patienten (18,1%) eine Krankheitsprogression. 86 Patienten (81,9%) wiesen einen stabilen Krankheitsstatus auf. Die Verteilung der Krankheitsprogression war in der älteren Gruppe ähnlich. Hier verlief die Krankheit bei 22 Patienten (21,8%) progredient und bei 79 Patienten (78,2%) stabil.

Krankheitsstatus	Alter ≤ 60 Jahre		Alter > 60 Jahre	
	(n= 105 )	%	(n=101)	%
<i>Krankheitsstatus nach Einschätzung der behandelnden Ärzte</i>				
Progression	19	18,1	22	21,8
stabile Erkrankung	86	81,9	79	78,2
<i>Krankheitsstatus nach Binet</i>				
Wechsel des Binetstadiums	11	10,5	13	12,9

Tabelle 18: Krankheitsstatus in Abhängigkeit vom Alter (Grenze 60 Jahre)

Unter den älteren Patienten wechselten 13 (12,9%), unter den jüngeren 11 (10,5%) das Binetstadium.

#### Analyse des progressionsfreien Überlebens (Kriterium Altersgrenze 60 Jahre)

In der Gruppe der jüngeren Patienten betrug der minimale Zeitraum bis zum Krankheitsprogress 3,19 Monate, der Maximale 42,14.

Demgegenüber betrug der minimale Zeitraum bis zum Progress in der älteren Gruppe 0,95 Monate bis zu einem Maximum von 52,17 Monaten.

Die Überlebensanalyse von Kaplan Meier zeigte ein medianes Überleben von 40,9 Monaten für die Patienten, die älter 60 Jahre sind, für die jüngere Gruppe von 33,3 Monaten. Im Log Rank Test erwies sich dieses Ergebnis jedoch nicht als signifikant ( $p= 0,7867$ ).



## 4.4.2 Geschlecht

In der untersuchten Gruppe waren 174 männliche (59,8%) und 117 weibliche (40,2%) Patienten.

Während im Hochrisikoarm der Anteil der Männer mit 41 (74,5%) deutlich höher war als der der Frauen mit 14 (25,5%), verhielten sich die Zahlen im Niedrigrisikoarm mit 133 männlichen (56,4%) und 103 weiblichen (43,6%) Patienten nahezu gleich.

Geschlecht	Hochrisikoarm		Niedrigrisikoarm	
	Anzahl der Patienten (n = 55 )	Prozentualer Anteil	Anzahl der Patienten (n = 236 )	Prozentualer Anteil
männlich	41	74,5%	133	56,4%
weiblich	14	25,5%	103	43,6%

Tabelle 19: Verteilung des Prognosefaktors Geschlecht im Hoch- und Niedrigrisikoarm

208 Patienten, darunter 88 Frauen und 120 Männer wurden bezüglich der Krankheitsprogression analysiert.

Eine Krankheitsprogression erlitten von den 120 männlichen 28 (23,3%) und von den 88 weiblichen 14 Patienten (15,9%).

Das Binetstadium wechselten 16 Männer (13,3%) und 8 Frauen (9,1%).

Krankheitsstatus	männlich		weiblich	
	(n= 120 )	%	(n=88)	%
<i>Krankheitsstatus nach Einschätzung der behandelnden Ärzte</i>				
Progression	28	23,3	14	15,9
stabile Erkrankung	92	76,7	74	84,1
<i>Krankheitsstatus nach Binet</i>				
Wechsel des Binetstadiums	16	13,3	8	9,1

Tabelle 20: Krankheitsstatus in Abhängigkeit vom Geschlecht

#### Analyse des progressionsfreien Überlebens (Kriterium: Geschlecht)

Der Zeitraum bis zur Krankheitsprogression variierte bei Frauen von 2,6 Monaten bis 49,31 Monate, bei Männern von 0,95 bis 52,17 Monaten.

In der Analyse des progressionsfreien Überleben nach Kaplan Meier ergab sich für Männer ein medianes Überleben von 38,15 Monaten, für Frauen ein medianes Überleben von 39,65 Monaten.

Dieses Ergebnis erwies sich mit einem Wert von  $p = 0,3153$  als nicht signifikant.

#### 4.4.3 Allgemeinzustand

Der Allgemeinzustand der Patienten wurde nach den ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Kriterien erfasst. In der Aufnahmeuntersuchung wurden von 234 Patienten Daten erhoben. Bei 57 Patienten wurden von Seiten der behandelnden Ärzte keine Angaben gemacht.

215 Patienten (91,9%) wiesen in der Aufnahmeuntersuchung keine Veränderung des Allgemeinzustandes (ECOG =0) auf. 19 Patienten (8,1%) hatten einen reduzierten Allgemeinzustand. Von diesen Patienten waren 16 Patienten (6,8%) in ihrem Alltagsleben leicht (ECOG=1) und 3 Patienten (1,3%) mäßig (ECOG=2) eingeschränkt. Patienten mit einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes entsprechend den ECOG Kriterien 3 und 4 wurden aus der Studie ausgeschlossen (s. Ausschlusskriterien)

#### *Einschränkung des Allgemeinzustandes (ECOG 1-2) als Prognosefaktor*

Untersucht wurde der Einfluss eines reduzierten Allgemeinzustandes (ECOG 1-2) auf das progressionsfreie Überleben.

Im Hochrisikoarm waren hierbei zwei Patienten (4,7%) betroffen. Keine Einschränkung des Allgemeinzustandes fand sich in dieser Gruppe bei 41 Patienten (95,3%). In der Niedrigrisikogruppe zeigte sich bei 17 Patienten (8,9%) eine Einschränkung. 174 Patienten (91,1%) fühlten sich im Alltagsleben nicht eingeschränkt.

Allgemein- zustand (ECOG)	Hochrisikoarm		Niedrigrisikoarm	
	Anzahl der Patienten (n = 43 )	Prozentualer Anteil	Anzahl der Patienten (n = 191 )	Prozentualer Anteil
ECOG = 0	41	95,3%	174	91,1%
ECOG = 1-2	2	4,7%	17	8,9%

*Tabelle 21: Verteilung des Prognosefaktors Allgemeinzustand im Hoch- und Niedrigrisikoarm (ECOG 0 vs. ECOG 1-2)*

200 Patienten konnten bezüglich des Krankheitsstatus untersucht werden. Von den 17 Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand zeigten 4 (23,5%) eine Krankheitsprogression, während der Krankheitsstatus bei 13 Patienten (76,5%) als stabil beurteilt wurde. Ähnlich war die Verteilung der Krankheitsprogression in der Gruppe der 183 Patienten mit uneingeschränktem Allgemeinzustand.

Ebenso zeigte sich kein Unterschied in der relativen Häufigkeit des Wechsels in ein höheres Binetstadium.

Krankheitsstatus	ECOG = 0		ECOG = 1-2	
	(n= 183 )	%	(n=17)	%
<i>Krankheitsstatus nach Einschätzung der behandelnden Ärzte</i>				
Progression	36	19,7	4	23,5
stabile Erkrankung	147	80,3	13	76,5
<i>Krankheitsstatus nach Binet</i>				
Wechsel des Binetstadiums	21	11,5	2	11,8

Tabelle 22: Krankheitsstatus in Abhängigkeit der Ausprägung des Parameters Allgemeinzustand (ECOG 0 vs. ECOG 1-2)

#### Analyse des progressionsfreien Überlebens (Kriterium: Allgemeinzustand)

Für den Parameter progressionsfreies Überleben zeigte sich in der Analyse nach Kaplan Meier kein signifikanter Unterschied ( $p= 0,7862$ ). Bei Betroffenen betrug das mediane progressionsfreie Überleben 30,83 Monate, in der gegenübergestellten Gruppe 39,58 Monate.

Aufgrund der geringen Fallzahl der Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand ist die Aussage dieser Analyse sicherlich eingeschränkt.

#### 4.4.4. B-Symptomatik

Krankheitssymptome im Sinne einer B-Symptomatik wurden bei der Aufnahmeuntersuchung bei 20 Patienten (8,5%) festgestellt. 215 Patienten (91,5%) wiesen zu diesem Zeitpunkt keine Symptome auf. Bei 56 Patienten wurde von den behandelnden Ärzten hinsichtlich der B- Symptomatik keine Daten erhoben.

In der Verteilung der betroffenen Patienten zwischen den beiden Risikoarmen existierte kein wesentlicher Unterschied.

B-Symptomatik	Hochrisikoarm		Niedrigrisikoarm	
	Anzahl der Patienten (n = 44 )	Prozentualer Anteil	Anzahl der Patienten (n = 191 )	Prozentualer Anteil
ja	4	9,1%	16	8,4%
nein	40	90,9%	175	91,6%

Tabelle 23: Verteilung des Prognosefaktors B-Symptomatik im Hoch- und Niedrigrisikoarm

Aussagen über den Krankheitsverlauf wurden bei 201 Patienten gemacht. Von den 19 Patienten, die B-Symptome aufwiesen wurden im Verlauf 5 Patienten (26,3%) progredient, während 14 Patienten (73,7%) einen stabilen Krankheitsverlauf aufwiesen. In der Gruppe, die keine B-Symptomatik hatte, zeigte sich eine ähnliche Verteilung der Prognose.

Das Binetstadium wechselten bei den symptomatischen Patienten 2 (10%), in der anderen Gruppe 21 (9,8%).

Krankheitsstatus	B-Symptomatik: ja		B-Symptomatik: nein	
	(n= 19 )	%	(n=182)	%
<i>Krankheitsstatus nach Einschätzung der behandelnden Ärzte</i>				
Progression	5	26,3	36	19,8
stabile Erkrankung	14	73,7	146	80,2
<i>Krankheitsstatus nach Binet</i>				
Wechsel des Binetstadiums	2	10,5	21	11,5

Tabelle 24: Krankheitsstatus in Abhängigkeit der Ausprägung des Parameters B-Symptomatik

#### Analyse des progressionsfreien Überlebens (Kriterium: B-Symptomatik)

Das Auftreten von Krankheitssymptomen stellt offenbar keinen signifikanten Prognosefaktor dar, da die Überlebensanalyse nach Kaplan Meier für die mit B-Symptomatik betroffenen Patienten ein medianes progressionsfreies Überleben von 29,08 Monaten und für die symptomlosen Patienten ein medianes Überleben von 39,89 Monaten ergab. Dieses Ergebnis erwies sich im Log Rank Test als nicht signifikant ( $p=0,4145$ )

#### 4.4.5. Infektionen in den Verlaufsuntersuchungen

Ein Auftreten von Infektionen wurde im beobachteten Zeitraum nur bei 3 Fällen (1,5%) angegeben, die sich alle in der Niedrigrisikogruppe ereigneten. In 203 Fällen (98,5%) wurde das Auftreten von Infektionen von den behandelnden Ärzten verneint. Bei 85 Patienten wurden keine Angaben gemacht.

Von den 3 Betroffenen erlitt 1 Patient im Verlauf eine Krankheitsprogression, 2 Patienten wiesen einen stabilen Krankheitsverlauf auf.

Da die Fallzahl mit 3 Patienten zu gering war, wurde hier von einer Analyse des progressionsfreien Überlebens abgesehen.

#### 4.4.6. Lymphadenopathie

Der Lymphknotenstatus der Patienten wurde in mehreren Hinsichten untersucht:

Analysiert wurde die Aussagekraft einer Lymphadenopathie in der Aufnahmeuntersuchung und die Bedeutung des Befalls der am häufigsten betroffenen Regionen.

##### 4.4.6.1 Lymphadenopathie in der Aufnahmeuntersuchung

In der Aufnahmeuntersuchung wiesen 89 Patienten (36,8%) vergrößerte Lymphknoten in verschiedenen Regionen auf. 153 Patienten (63,2%) hatten keine Lymphknotenvergrößerungen. Bei 49 Patienten fehlten diesbezügliche Daten.

Von 43 Patienten im Hochrisikoarm wiesen 20 Patienten (46,5 %) eine Lymphadenopathie auf. 23 Patienten (53,5%) hatten keine Lymphknotenvergrößerungen.

Auch hier war die Verteilung des Auftretens einer Lymphadenopathie im Niedrigrisiko- und im Hochrisikoarm ähnlich.

Lymph- adeno- pathie	Hochrisikoarm		Niedrigrisikoarm	
	Anzahl der Patienten (n = 43 )	Prozentualer Anteil	Anzahl der Patienten (n = 199 )	Prozentualer Anteil
ja	20	46,5%	69	34,7%
nein	23	53,5%	130	65,3%

Tabelle 25: Verteilung des Prognosefaktors Lymphadenopathie im Hoch- und Niedrigrisikoarm

Von 203 untersuchten Patienten gaben die behandelnden Ärzte bei 25 Patienten (33,8%) eine Krankheitsprogression an, die eine Lymphadenopathie aufwies, während 49 Patienten (66,2%) dieser Gruppe einen stabilen Krankheitsverlauf zeigten.

In der Patientengruppe, die das Merkmal nicht aufwies, erlitten weniger Patienten (12,4%) einen Progress.

Das Binetstadium wechselten deutlich mehr Patienten (15,7%) mit pathologischen Lymphknotenvergrößerungen, als ohne (5,9%).

Krankheitsstatus	Lymphadenopathie: ja		Lymphadenopathie: nein	
	(n= 74 )	%	(n=129)	%
<i>Krankheitsstatus nach Einschätzung der behandelnden Ärzte</i>				
Progression	25	33,8	16	12,4
stabile Erkrankung	49	66,2	113	87,6
<i>Krankheitsstatus nach Binet</i>				
Wechsel des Binetstadiums	14	18,9	9	6,9

Tabelle 26: Krankheitsstatus in Abhängigkeit der Ausprägung des Parameters Lymphadenopathie

### Analyse des progressionsfreien Überlebens (Kriterium: Lymphadenopathie)

Der Zeitraum bis zur Krankheitsprogression variierte bei den Patienten mit klinisch diagnostizierten Lymphknotenvergrößerungen zwischen 2,99 Monaten und 52,17 Monaten, in der Gruppe ohne Lymphknotenvergrößerungen zwischen 1,58 und 44,93 Monaten.

In der Überlebensanalyse nach Kaplan Meier wiesen die Patienten mit Lymphadenopathie ein medianes Überleben von 34,13 Monaten, die ohne Lymphadenopathie eines von 38,02 Monaten auf. Dieses Ergebnis erwies sich im Log Rank Test als signifikant ( $p = 0,001$ )

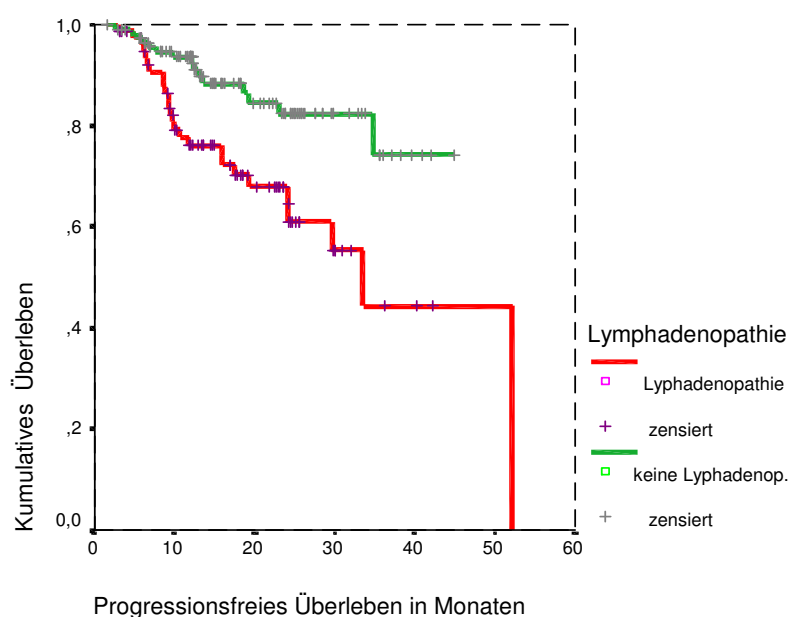


Abb. 13: Prognostische Wertigkeit des Faktors Lymphadenopathie für das progressionsfreie Überleben nach Kaplan Meier

#### 4.4.6.2 Prognostische Bedeutung der am häufigsten befallenen Lymphknotenregionen

Im folgenden wurden die am häufigsten befallenen Lymphknotenregionen, der zervikale, axilläre und inguinale Lymphknotenbefall untersucht. In der Analyse wurde nur das Auftreten eines Befalls, nicht jedoch ob ein- oder beidseitig berücksichtigt.

Von den 291 untersuchten Patienten wiesen 56 (23,0%) zervikale Lymphknotenvergrößerungen auf. 187 Patienten (77%) zeigten in dieser Region einen normalen Untersuchungsbefund. Bei 48 Patienten lagen diesbezüglich keine Daten vor.

Axilläre Lymphknotenvergrößerungen fanden sich bei 41 Patienten (17,2%). 198 (82,8%) zeigten einen normalen Untersuchungsbefund. Bei 52 Patienten wurden von den behandelnden Ärzten keine Angaben gemacht.

21 Patienten (8,7%) wiesen inguinale Lymphknotenvergrößerungen auf. Bei 221 Patienten (91,3%) war der Untersuchungsbefund normal. Keine Daten waren bei 49 Patienten vorhanden.

Die Verteilung der betroffenen Patienten in der Hoch- und Niedrigrisikogruppe zeigt die Tabelle 27:

Lymphknoten-vergrößerungen		Hochrisikoarm		Niedrigrisikoarm	
		n	%	n	%
zervikal		43		200	
n= 243	ja	13	30,2	43	21,5
	nein	30	69,8	157	78,5
axillär		43		196	
n= 239	ja	11	25,6	30	15,3
	nein	32	74,4	166	84,7
inguinal		43		199	
n= 242	ja	6	14	15	7,5
	nein	37	86	184	92,5

Tabelle 27: Verteilung des Lymphknotenbefallmusters im Hoch- und Niedrigrisikoarm

Einen Krankheitsprogress erlitten im Falle der zervikalen Lymphadenopathie 16 Patienten (36,4%), bei axillären Lymphknoten 13 Patienten (35,1 %) und bei inguinalen Lymphknoten 4 Patienten (28,6%). Es zeigte sich also, dass es keine spezielle Region gab, die mit einem raschen Progress assoziiert war.

knoten-region	suchungs-befund		der behandelnden Ärzte		Binet
			Progression	stabile Erkrankung	Wechsel des Binetstadiums
zervikale Lymphknoten-vergrößerungen	ja	n= 44	16	28	8
		%	36,4	63,6	18,2
	nein	n= 160	25	135	16
		%	15,6	84,4	10
axilläre Lymphknoten-vergrößerungen	ja	n= 37	13	24	8
		%	35,1	64,9	21,6
	nein	n= 163	26	137	15
		%	16	84	9,2
inguinale Lymphknoten-vergrößerungen	ja	n= 14	4	10	3
		%	28,6	71,4	21,4
	nein	n= 189	37	152	20
		%	19,6	80,4	10,6

Tabelle 28: Krankheitsstatus in Abhängigkeit der befallenen Lymphknotenregionen

#### Analyse des progressionsfreien Überlebens (Kriterium: Lokalisation des Lymphknotenbefalls)

Im Falle des zervikalen Lymphknotenbefalls lag das mediane Überleben nach Kaplan Meier für die betroffene Gruppe bei 32,08 Monaten, für die Gruppe ohne zervikalen Lymphknotenbefall bei 40,10 Monaten. Dieses Ergebnis erwies sich im Log Rank Test als signifikant ( $p= 0,0065$ ).

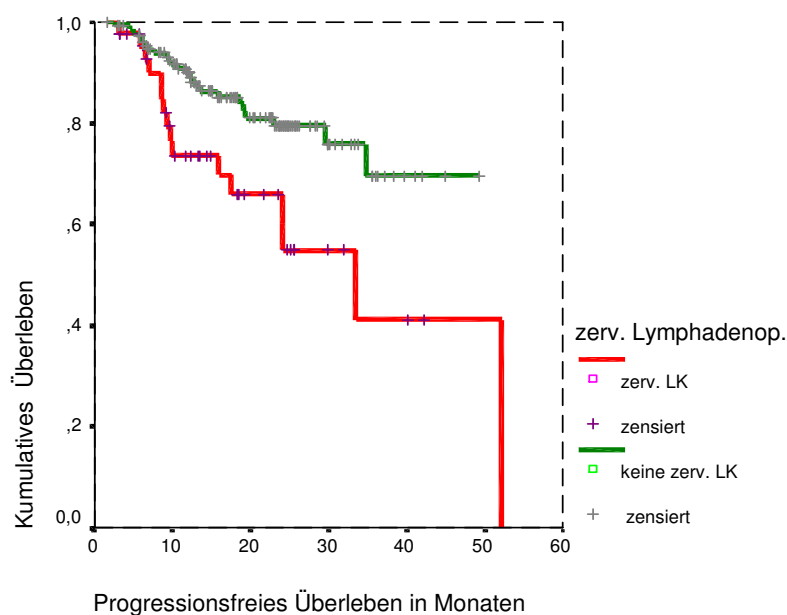


Abb. 14: Prognostische Wertigkeit des Faktors zervikale Lymphadenopathie für das progressionsfreie Überleben nach Kaplan Meier

In der Überlebensanalyse lag die mittlere Überlebenszeit für Patienten mit axillärem Lymphknotenbefall bei 25,77 Monaten und bei 36,71 Monaten in der nicht betroffenen Gruppe. Dieses Ergebnis war im Log Rank Test signifikant. ( $p=0,0019$ )

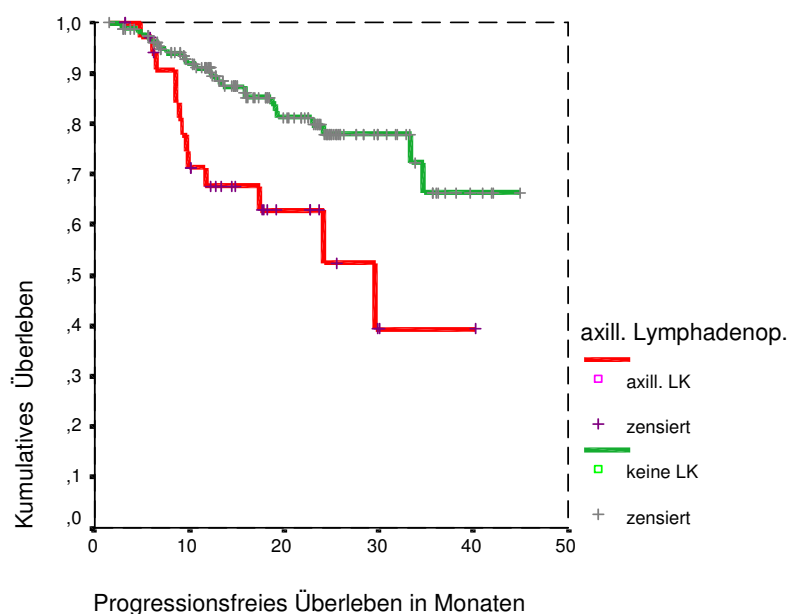


Abb. 15: Prognostische Wertigkeit des Faktors axilläre Lymphadenopathie für das progressionsfreie Überleben nach Kaplan Meier



Bei der Gegenüberstellung der progressionsfreien Überlebenszeiten zwischen Patienten mit inguinalem Lymphknotenbefall (18,17 Monate) und denen ohne Befall (39,96 Monate) wurde im Log Rank Test das Signifikanzniveau nicht erreicht ( $p=0,1767$ ).

#### 4.4.7 Prognostische Bedeutung von Hepato- und Splenomegalie in der klinischen Untersuchung

Im Folgenden wurde die prognostische Wertigkeit von Leber und Milzvergrößerungen im Einzelnen, wie auch die Wertigkeit der Organomegalie im Allgemeinen erfasst.

##### *Merkmalsverteilung in Hoch- und Niedrigrisikoarm*

Von 234 Patienten zeigten sich in der klinischen Untersuchung bei 8 Patienten (3,4 %) eine Hepatomegalie. Betroffen waren drei (7,1%) der Patienten der Hochrisiko- und fünf (2,6%) der Patienten der Niedrigrisikogruppe. Bei 57 Patienten lagen diesbezüglich keine Daten vor.

Eine klinisch diagnostizierte Milzvergrößerung zeigte sich bei 236 diesbezüglich untersuchten Patienten bei 11 (4,7%) in der Aufnahmeuntersuchung. Bei 55 Patienten wurden diesbezüglich keine Angaben gemacht. In der Hochrisikogruppe wurde das Merkmal Splenomegalie bei 2 Patienten (4,7%) diagnostiziert, im Niedrigrisikoarm bei 9 Patienten (4,7%).

Bei der Untersuchung der Wertigkeit der Organvergrößerungen wurde keine Unterscheidung zwischen Hepato- und Splenomegalie, ein- oder zweifachem Befall gemacht.

Vergrößerungen von Leber und/ oder Milz wurden bei 19 Patienten (7,9 %) in der klinischen Untersuchung festgestellt. 221 Patienten (92,1 %) wiesen keine Organvergrößerungen auf. Bei 52 Patienten lagen keine Daten vor.

Fünf dieser Patienten befanden sich im Hochrisikoarm (11,6%) und 14 im Niedrigrisikoarm (7,1%).

Organvergrößerungen klinische Untersuchung		Hochrisikoarm		Niedrigrisikoarm	
		n	%	n	%
<i>Leber</i>		42		192	
n= 234	ja	3	7,1	5	2,6
	nein	39	92,9	187	97,4
<i>Milz</i>		43		193	
n= 236	ja	2	4,7	9	4,7
	nein	41	95,3	184	95,3
<i>Leber und/oder Milz</i>		43		197	
n= 240	ja	5	11,6	14	7,1
	nein	38	88,4	183	92,9

Tabelle 29: Verteilung der Prognosefaktoren Hepato-, Spleno- und Organomegalie (klinische Untersuchung) im Hoch- und Niedrigrisikoarm

### Krankheitsstatus in den untersuchten Patientengruppen

Tabelle 30 zeigt die Häufigkeit eines Krankheitsprogresses in den jeweilig betroffenen und nicht betroffenen Gruppen.

Organvergrößerung klinisch	Untersuchungsbefund	Krankheitsstatus nach Einschätzung der behandelnden Ärzte		Krankheitsstatus nach Binet
		Progression	stabile Erkrankung	Wechsel des Binetstadiums
Leber	ja	n= 7	2	5
		%	28,6	71,4
	nein	n= 189	37	152
		%	19,6	80,4
Milz	ja	n= 11	3	8
		%	27,3	72,7
	nein	n= 187	37	150
		%	19,8	80,2
Leber und/oder Milz	ja	n= 17	5	12
		%	29,4	70,6
	nein	n= 184	36	148
		%	19,6	80,4

Tabelle 30: Krankheitsstatus in Abhängigkeit der Ausprägung der Parameter Hepato-, Spleno- und Organomegalie (klinische Untersuchung)

Bei den Patienten, die eine Hepatomegalie aufwiesen, trat eine Krankheitsprogression nach Einschätzung der behandelnden Ärzte in zwei (28,6%) Fällen auf, wohingegen der Krankheitsverlauf sich bei 5 Patienten (71,4%) als stabil erwies. Von den nicht betroffenen Patienten zeigten 37 (19,6%) einen Krankheitsprogress. Hier verlief die Krankheit in 152 Fällen (80,4%) stabil.

Zwei der Patienten (28,6 %) mit klinisch diagnostizierter Lebervergrößerung wechselten im Beobachtungszeitraum das Binetstadium. In der Gruppe ohne klinische Hepatomegalie wechselten 21 Patienten (11,1%) das Binetstadium.

Bei Untersuchung des Merkmals Splenomegalie wurde eine Krankheitsprogression bei 3 der betroffenen (27,3%) und bei 37 der nicht betroffenen Patienten (19,8%) beobachtet. Ein stabiler Krankheitsverlauf war bei 72,7 % der Patienten mit und bei 80,2% der Patienten ohne Splenomegalie zu beobachten.

Von den Patienten mit Splenomegalie wechselten zwei (18,2%) das Binetstadium. In der anderen Gruppe zeigten 21 Patienten (11,2 %) einen Wechsel.

### Analyse des progressionsfreien Überlebens (Kriterium Hepato-, Splenomegalie)

Die mediane Überlebenszeit in der univariaten Analyse betrug für die 8 Patienten mit klinisch diagnostizierter Hepatomegalie 34,46 Monate und für die nicht betroffene Gruppe 39,62 Monate. Es lag also kein Unterschied im progressionsfreien Überleben beider Patientengruppen vor ( $p=0,6897$ ).

Ähnlich stellt sich das Ergebnis bei der Gegenüberstellung der Patienten mit und ohne Splenomegalie dar: das progressionsfreie Überleben der betroffenen Gruppe betrug 31,08 und das der nicht betroffenen Gruppe 39,6 Monate ( $p=0,2545$ ).

Fasst man die Patienten mit Leber- und Milzvergrößerungen zusammen so betrug in der Analyse nach Kaplan Meier das mediane Überleben der Gruppe mit Organvergrößerungen 32,40 Monate, das der anderen Gruppe 39,73 Monate.

Auch dieses Ergebnis erwies sich als nicht signifikant. ( $p=0,2286$ )

#### 4.4.8 Prognostische Bedeutung von Hepato –und Splenomegalie in bildgebenden Verfahren

In diesem Kapitel wurde die Bedeutung der bildgebenden Verfahren (Abdomensonographie und Computertomographie) für die Diagnose der Hepato- und Splenomegalie im Hinblick auf das progressionsfreie Überleben untersucht.

##### *Merkmalsverteilung in Hoch- und Niedrigrisikogruppe*

Eine Vergrößerung der Leber wurde bei 31 Patienten (12,8%) mittels Sonographie und/ oder Computertomographie festgestellt. Normalbefunde hingegen zeigten 212 Patienten (87,2%). Bei 48 Patienten wurden diese Untersuchungen nicht durchgeführt.

Von den Patienten, bei denen eine Hepatomegalie festzustellen war, befanden sich 10 im Hochrisiko- (22,7%) und 21 im Niedrigrisikoarm (10,6%).

In der Abdomensonographie und/ oder Computertomographie wurde bei 79 Patienten (32,6%) eine Splenomegalie diagnostiziert. Keine Vergrößerung hingegen zeigte sich bei 163 Patienten (67,4%). Von 49 Patienten lagen keine Daten vor.

52,3% der Patienten im Hochrisiko- und 28,3% der Patienten im Niedrigrisikoarm waren von Splenomegalie betroffen.

Hinsichtlich des Kriteriums Organomegalie wurde wie im Kapitel der klinischen Untersuchung kein Unterschied zwischen alleiniger oder kombinierter Hepato- und Splenomegalie gemacht. Eine Vergrößerung von mindestens einem der beiden Organe in der Bildgebung wurde in der Aufnahmeuntersuchung in 87 Fällen (35,8%) diagnostiziert. In 156 Fällen (64,2%) lag keine Organomegalie vor.

Von den Patienten mit Organomegalie befanden sich 26 (40,9%) im Hochrisiko- und 61 (30,7%) im Niedrigrisikoarm.

Organvergrößerungen Bildgebung		Hochrisikoarm		Niedrigrisikoarm	
		n	%	n	%
Leber		44		199	
n= 243	ja	10	22,7	21	10,6
	nein	34	77,3	178	89,4
Milz		44		198	
n= 242	ja	23	52,3	56	28,3
	nein	21	47,7	142	71,7
Leber und/oder Milz		44		199	
n= 243	ja	26	59,1	61	30,7
	nein	18	40,9	138	69,3

Tabelle 31: Verteilung der Prognosefaktoren Hepato-, Spleno- und Organomegalie (Bildgebung) im Hoch- und Niedrigrisikoarm

#### Krankheitsstatus in den untersuchten Patientengruppen

204 Patienten konnten hinsichtlich des Krankheitsstatus untersucht werden.

Wie Tabelle 32 zeigt ergab sich auch bei der Untersuchung mit bildgebenden Verfahren kein wesentlich höherer Anteil an Krankheitsprogressionen in den betroffenen Gruppen.

Organvergrößerung Bildgebung	Untersuchungsbefund		Krankheitsstatus nach Einschätzung der behandelnden Ärzte		Krankheitsstatus nach Binet
			Progression	stabile Erkrankung	Wechsel des Binetstadiums
Leber	ja	n= 28	5	23	4
		%	17,9	82,1	14,3
	nein	n= 176	36	140	20
		%	20,5	79,5	11,4
Milz	ja	n= 64	17	47	11
		%	26,5	73,4	17,2
	nein	n= 140	24	116	13
		%	17,1	82,9	9,3
Leber und/oder Milz	ja	n= 70	18	52	13
		%	25,7	74,3	18,6
	nein	n= 134	23	111	11
		%	17,2	82,8	8,2

Tabelle 32: Krankheitsstatus in Abhängigkeit der Ausprägung der Parameter Hepato-, Spleno- und Organomegalie (Bildgebung)

#### Analyse des progressionsfreien Überlebens (Kriterium: Hepatomegalie und Splenomegalie in bildgebenden Verfahren)

In der univariaten Analyse zeigte sich ein medianes Überleben von 40,55 Monaten für Patienten mit Hepatomegalie in bildgebenden Verfahren, von 39,17 Monaten für die nicht betroffene Gruppe. Dieses Ergebnis war nicht signifikant (Log Rank:  $p=0,7504$ )

Die univariate Analyse nach Kaplan Meier ergab bei der Analyse des Kriteriums Splenomegalie ein mittleres Überleben für die betroffene Gruppe von 30,84 Monaten und für die andere Gruppe von 41,08 Monaten. Auch dieses Ergebnis erreichte das Signifikanzniveau nicht ( $p= 0,670$ ).

Das mittlere Überleben der Gruppe mit Organomegalie betrug 35,89 Monate. Das der anderen Gruppe 40,52 Monate. Mit  $p=0,1158$  erwies sich auch dieses Ergebnis als nicht signifikant.

#### 4.4.9 Zusammenfassung der Auswertung der klinischen Parameter

Die Faktoren Alter und Geschlecht, wie auch die Parameter der klinischen Untersuchung - der Allgemeinzustand und das Auftreten von B-Symptomatik oder Infektionen - weisen nach den Ergebnissen dieser Arbeit nicht auf die Prognose der CLL in frühen Stadien hin. Aufgrund der niedrigen Fallzahlen bei den letzten beiden Faktoren kann die Aussage der Analyse jedoch nur mit Einschränkung beurteilt werden.

Im Gegensatz dazu scheinen klinisch diagnostizierte Lymphknotenvergrößerungen unabhängig von der Lokalisation, wie auch das Auftreten einer zervikalen oder axillären Lymphadenopathie im Speziellen aussagekräftige Parameter hinsichtlich des Risikos einer Krankheitsprogression darzustellen. Nur das Auftreten von inguinalen Lymphknotenvergrößerungen scheint bei der Beurteilung des Krankheitsverlaufes keine statistische Rolle zu spielen.

Die Bedeutung von Vergrößerungen der Leber und der Milz erwiesen sich sowohl in der klinischen Untersuchung, als auch unter dem Einsatz von bildgebenden Verfahren, wie der Sonographie und der Computertomographie, als nicht signifikante Prognosefaktoren.

Eine Übersicht über die Ergebnisse der klinischen Untersuchung und der bildgebenden Verfahren zeigt Tabelle 33:

Prognosefaktor	Log Rank Test (p=)
Altersgrenze 60 Jahre	0,7867 = n.s.
Geschlecht	0,3153 = n.s.
Allgemeinzustand (ECOG)	0,7862 = n.s.
B-Symptomatik	0,4145 = n.s.
Infektionen	0,2375 = n.s.
Lymphadenopathie	0,001
zervikale Lymphknotenvergrößerungen	0,0065
axilläre Lymphknotenvergrößerungen	0,0019
inguinale Lymphknotenvergrößerungen	0,1767 = n.s.
Hepatomegalie (klinisch)	0,6897 = n.s.
Splenomegalie (klinisch)	0,2545 = n.s.
Organomegalie (klinisch)	0,2286 = n.s.
Hepatomegalie in der Bildgebung	0,7504 = n.s.
Splenomegalie in der Bildgebung	0,067 = n.s.
Organomegalie in der Bildgebung	0,1158 = n.s.

Tabelle 33: Zusammenfassung der Ergebnisse der klinischen Untersuchung und der Bildgebung für das progressionsfreie Überleben

#### 4.5 Analyse hämatologischer Parameter als Prognosefaktoren

Im folgenden Kapitel werden die Analysen zur prognostischen Bedeutung des Hämoglobinspiegels, der peripheren Lymphozytenzahlen und der Thrombozytenzahlen dargestellt:

##### 4.5.1 Hämoglobinwert

In der untersuchten Patientengruppe lag der Bluthämoglobinspiegel bei 11 von 243 Patienten (4,5%) unter 12 g/dl, bei 83 Patienten (34,2%) zwischen 12 und 14 g/dl und bei 149 Patienten über 14 g/dl (61,3%). Bei 48 Patienten lagen keine Angaben über den Hämoglobinspiegel vor.

Von den Patienten der Hochrisikogruppe zeigte sich bei 3 ein Spiegel von weniger als 12 g/dl, bei 13 ein Spiegel zwischen 12 und 14 g/dl und bei 29 ein Hämoglobinspiegel von über 14 g/dl.

In der Niedrigrisikogruppe trat ein niedriger Spiegel (< 12 g/dl) bei 8 Patienten (4%) auf. 70 Patienten (35,4%) hatten Werte von 12 bis 14 g/dl und 120 Patienten (60,6%) von über 14 g/dl.

Die Analyse des progressionsfreien Überlebens wurde zum einen für einen Hämoglobingrenzwert von 14 g/dl zum anderen für einen Grenzwert von 12 g/dl vorgenommen.

##### 4.5.1.1 Hämoglobin Grenzwert 14 g/dl und 12 g/dl

##### *Merkmalsverteilung in Hoch- und Niedrigrisikoarm*

Unter den auswertbaren Patienten trat ein Hämoglobinspiegel von kleiner oder gleich 14 g/dl in 94 Fällen (38,7%). Von diesen 94 Patienten waren 16 (17%) der Hochrisikogruppe und 78 (83%) der Niedrigrisikogruppe zugeordnet. Bei Trennung der Patientengruppen durch den Grenzwert 12 g/dl waren von niedrigeren Hämoglobinwerten nur noch 11 Patienten (4,5%) betroffen. Von diesen 11 Patienten befanden sich drei (27,3%) im Hochrisiko- und 8 (72,7%) im Niedrigrisikoarm.

Hämoglobinspiegel		Hochrisikoarm		Niedrigrisikoarm	
		n	%	n	%
<i>Grenzwert 12 g/dl</i>		45		198	
n= 243	< 12 g/dl	3	6,7	8	4
	> 12 g/dl	42	93,3	190	96
<i>Grenzwert 14 g/dl</i>		45		198	
n= 242	< 14 g/dl	16	35,6	78	39,4
	> 14 g/dl	29	64,4	120	60,6

*Tabelle 34: Verteilung des Prognosefaktors Hämoglobinspiegel (Grenzwert 12 g/dl und 14 g/dl) im Hoch- und Niedrigrisikoarm*

### Krankheitsstatus in den untersuchten Patientengruppen

Während sich die Verteilung der Krankheitsprogressionen in den Gruppen mit einem Grenzwert von 14 g/dl kaum unterschieden, stellte sich bei Trennung der Patienten durch einen Grenzwert von 12 g/dl ein deutlicher Unterschied in der Verteilung der Krankheitsprogressionen heraus:

In der Patientengruppe mit einem Hämoglobinwert unter 12 g/dl wurden drei von 7 (42,9%) progredient, in der gegenübergestellten Gruppe hingegen nur 38 von 198 Patienten (19,2%).

Hämoglobin - spiegel	Unter- suchungs- befund		Krankheitsstatus nach Einschätzung der behandelnden Ärzte		Krankheitsstatus nach Binet
			Progression	stabile Erkrankung	Wechsel des Binetstadiums
Grenzwert 12 g/dl	< 12 g/dl	n= 7	3	4	3
		%	42,9	57,1	42,9
	> 12 g/dl	n= 198	38	160	21
		%	19,2	80,8	10,6
Grenzwert 14 g/dl	< 14 g/dl	n= 80	17	63	11
		%	21,3	78,8	13,8
	> 14 g/dl	n= 125	24	101	13
		%	19,2	80,8	10,4

Tabelle 35: Krankheitsstatus in Abhängigkeit der Höhe des Parameters Hämoglobinspiegel (Grenzwert 12 g/dl und 14 g/dl)

### Analyse des progressionsfreien Überlebens (Kriterium: Hämoglobin Cut off: 14 g/dl und 12 g/dl)

Während sich in der Überlebensanalyse nach Kaplan Meier zwischen den Patienten mit Hb-Werten unter bzw. über 14 g/dl mit einem p von 0,5873 keine signifikanten Unterschiede im progressionsfreien Überleben zeigten (34,02 Monate für die Gruppe mit Werten unter 14 g/dl und 40,46 Monate für die gegenübergestellte Gruppe), ergab sich in den beiden Gruppen mit dem Grenzwert 12 g/dl ein signifikanter Unterschied der progressionsfreien Überlebensraten ( $p=0,0481$ ). Der Median der progressionsfreien Überlebenszeit betrug in der Gruppe mit Hb-Werten unter 12 g/dl 20,63 Monate und in der Gruppe mit höheren Hb-Werten 40,11 Monate. Da für einen Hb Wert von kleiner als 12 g/dl nur 7 Patienten hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens untersucht werden konnten ist die Aussagekraft dieses Ergebnisses sicherlich begrenzt.

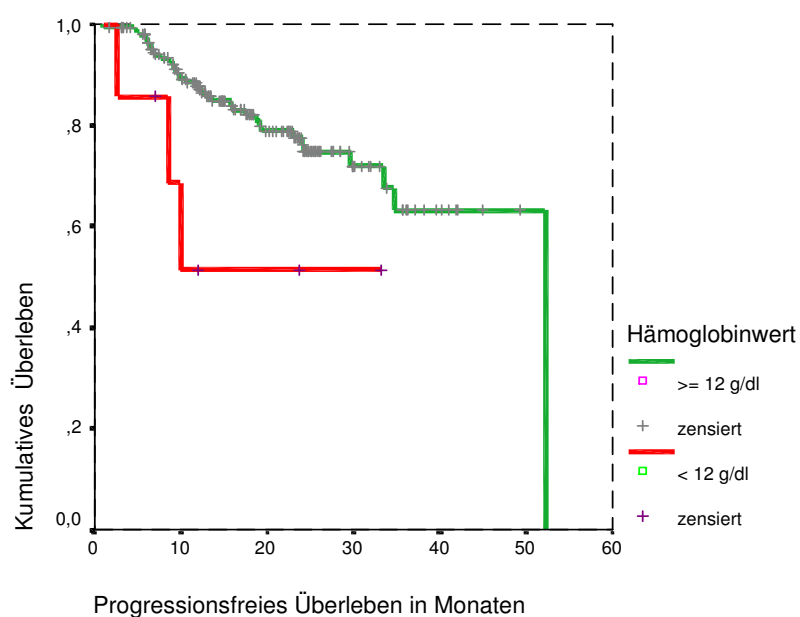


Abb. 16: Prognostische Wertigkeit des Prognosefaktors Hämoglobinwert (Grenzwert 12 g/dl) für das progressionsfreie Überleben nach Kaplan Meier

#### 4.5.2 Periphere Lymphozytenzahlen

Im Folgenden wird die prognostische Wertigkeit der Blutlymphozytenzahlen untersucht. Untersucht wurde ein Grenzwert von 20 G/l, von 28 G/l und von 43 G/l.

##### *Merkmalsverteilung in der Hoch- und Niedrigrisikogruppe*

Bei der Festsetzung des Lymphozytengrenzwerts auf 20 G/l hatten 162 Patienten (67,5%) niedrigere und 78 Patienten (32,5%) höhere Werte. Bei 51 Patienten lagen noch keine Daten vor.

Bei dem Grenzwert 20 G/l zeigte sich in der Hochrisikogruppe ein ausgeglichenes Verhältnis der Patientenzahlen zueinander (56,8% versus 43,2 %), wohingegen in der Niedrigrisikogruppe ein deutlich niedrigerer Prozentsatz (27%) Lymphozytenwerte über 20 G/l aufwiesen.

18,8% der Patienten (45) hatten Lymphozytenwerte von über 28 G/l. 17 Patienten der Hochrisikogruppe (38,6%) und 28 Patienten der Niedrigrisikogruppe (14,3%) waren davon betroffen.

Mehr als 43 G/l Lymphozyten im Blut fanden sich bei nur noch 22 Patienten (9,2%), von denen jeweils 11 Patienten in den Hochrisikoarm- (25%) und in den Niedrigrisikoarm (5,6%) stratifiziert worden waren.



Lymphozytenwert		Hochrisikoarm		Niedrigrisikoarm	
		n	%	n	%
Grenzwert 20 G/l		44		196	
n= 240	> 20 G/l	25	56,8	53	27
	< 20 G/l	19	43,2	143	73
Grenzwert 28 G/l		44		196	
n= 240	> 28 G/l	17	38,6	28	14,3
	< 28 G/l	27	61,4	168	85,7
Grenzwert 43 G/l		44		196	
n= 240	> 43 G/l	11	25	11	5,6
	< 43 G/l	33	75	185	94,4

Tabelle 36: Verteilung des Prognosefaktors periphere Lymphozytenzahl (Grenzwerte 20 G/l, 28G/l und 43 G/l) im Hoch- und Niedrigrisikoarm

#### Krankheitsstatus in den untersuchten Patientengruppen

Der Verlauf der Krankheit konnte von 203 Patienten analysiert werden.

Erwartungsgemäß zeigte sich mit steigender Lymphozytenzahl in der jeweiligen Gruppe ein häufigerer Progress. So erlitten bei Lymphozytenwerten unter 20 G/l 15,3% der Patienten (22) eine Progression, bei Werten über 20 G/l 30,5% der Patienten (18).

Bei Werten über 28 G/l wurden 37,5% der Patienten (12) und bei Werten über 43 G/L sogar 40% der Patienten (6) progredient.

Lymphozyten-grenzwert	Untersuchungs-befund		Krankheitsstatus nach Einschätzung der behandelnden Ärzte		Krankheitsstatus nach Binet
			Progression	stabile Erkrankung	Wechsel des Binetstadiums
20 G/l	> 20 G/l	n= 59	18	41	9
		%	30,5	69,5	12,3
	< 20 G/l	n= 144	22	122	15
		%	15,3	84,7	10,4
28 G/l	> 28 G/l	n= 32	12	20	5
		%	37,5	62,5	15,6
	< 28 G/l	n= 171	28	143	19
		%	16,4	83,6	11,1
43 G/l	> 43 G/l	n= 15	6	9	4
		%	40	60	26,7
	< 43 G/l	n= 188	34	154	20
		%	18,1	81,9	10,6

Tabelle 37: Krankheitsstatus in Abhängigkeit der Höhe des Parameters periphere Lymphozytenzahl (Grenzwerte 20 G/l, 28 G/l und 43 G/l)

#### Analyse des progressionsfreien Überlebens

In der univariaten Analyse nach Kaplan Meier zeigte sich der absolute Lymphozytenwert unabhängig vom Grenzwert als sehr guter Prognosefaktor: so ergab sich für die Patientengruppe mit Lymphozytenwerten unter 20 G/l ein medianes Überleben von 42,99 Monaten und für die Gruppe, deren Werte über diesem Grenzwert lagen ein medianes Überleben von 29,21 Monaten. Die unterschiedlichen progressionsfreien Überlebensraten stellten sich im Log Rank Test als signifikant heraus ( $p=0,0036$ ).

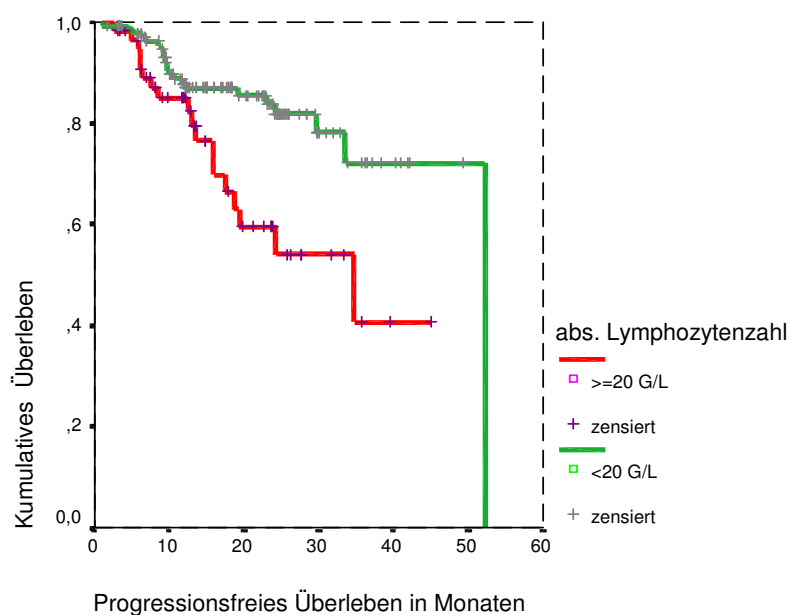


Abb. 17: Prognostische Wertigkeit des Risikofaktors Lymphozytenzahl (Cut- Off: 20 G/l) für das progressionsfreie Überleben nach Kaplan Meier

In der Überlebensanalyse ergab sich für die Patientengruppe unter dem Grenzwert 28G/l ein medianes Überleben von 41,92 Monaten und eines von 28,1 Monaten in der Gruppe, die unter diesem Grenzwert lag. Der Log Rank Test war mit  $p = 0.0029$  signifikant.

Ebenso verhielt es sich in den Gruppen mit einem Grenzwert von 43 G/l: Die univariate Analyse dieses Faktors ergab für die Gruppe unter dem Grenzwert ein medianes Überleben von 40,63 Monaten, für die über dem Grenzwert von 21,35 Monaten. Auch hier wurde das Signifikanzniveau erreicht ( $p = 0,0024$ ).

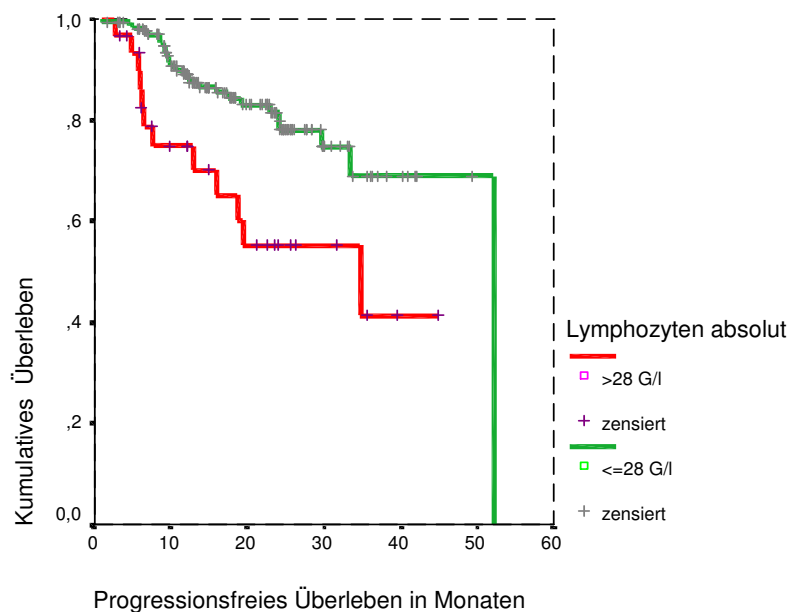


Abb. 18: Prognostische Wertigkeit des Risikofaktors Lymphozytenzahl (Cut off 28 G/l) für das progressionsfreie Überleben nach Kaplan Meier

#### 4.5.3 Thrombozytenzahlen

Der Grenzwert zwischen den zu vergleichenden Gruppen wurde auf 200 G/l festgesetzt.

125 Patienten (51,9%) wiesen bei der Aufnahmeuntersuchung höhere Thrombozytenwerte als 200 G/l auf. Unter diesem Wert befanden sich 116 Patienten (48,1%).

Wie Tabelle 38 zeigt war die Verteilung der beiden Gruppen im Hoch- und Niedrigrisikoarm nahezu gleich.

Thrombozytenzahl	Hochrisikoarm		Niedrigrisikoarm	
	Anzahl der Patienten (n = 45 )	Prozentualer Anteil	Anzahl der Patienten (n = 196 )	Prozentualer Anteil
< 200 G/l	22	48,9%	94	48%
≥ 200 G/l	23	51,1%	102	52%

Tabelle 38: Verteilung des Prognosefaktors Thrombozytenzahl (Grenzwert 200 G/l) im Hoch- und Niedrigrisikoarm

Auch bezüglich der Häufigkeit eines Krankheitsprogresses verhielten sich die Gruppen gleich: so erlitten 22,9% der Patienten mit Thrombozytenwerten unter 200 G/l (n=22) eine Progression und (17,6%) der Patienten mit Werten über 200 G/l (n=19).

Das Binetstadium wechselten 16 Patienten (13,8%) unter und 8 Patienten (6,4%) über dem Grenzwert.

Krankheitsstatus	Thrombozyten < 200 G/l		Thrombozyten > 200 G/l	
	(n= 96 )	%	(n=108)	%
<i>Krankheitsstatus nach Einschätzung der behandelnden Ärzte</i>				
Progression	22	22,9	19	17,6
stabile Erkrankung	74	77,1	89	82,4
<i>Krankheitsstatus nach Binet</i>				
Wechsel des Binetstadiums	16	16,7	8	7,4

Tabelle 39: Krankheitsstatus in Abhängigkeit der Höhe des Parameters Thrombozytenzahl (Grenzwert 200 G/l)

#### Analyse des progressionsfreien Überlebens (Kriterium Thrombozytenzahl Cut- Off 200 G/l)

Wie die Analyse nach Kaplan Meier zeigt kann eine Thrombozytenzahl von unter 200 G/l nicht als ungünstiger Prognosefaktor gewertet werden. Das mediane Überleben für die Gruppe mit Thrombozytenwerten unter 200 G/l betrug 34,02 Monate. Das mittlere Überleben der gegenübergestellten Gruppe betrug 40,73 Monate. Das Ergebnis war nicht signifikant ( $p=0,2797$ ).

#### 4.5.4 Zusammenfassung der Analyse der hämatologischen Parameter

Unter den hämatologischen Parametern erreicht der Hämoglobinspiegel mit dem angenommenen Grenzwert von 12 g/dl das Signifikanzniveau ( $p=0,0481$ ). Die Untersuchung des Grenzwertes von 14 g/dl ergab keine signifikanten Ergebnisse.

Die peripheren Lymphozytenzahlen hingegen zeigten sich bei allen angenommenen Grenzwerten als Prognosefaktor aussagekräftig.

Keine Aussagekraft hatte dagegen eine Erniedrigung der Thrombozytenzahl unter 200 G/l.

Prognosefaktor	Log Rank Test (p=)
Hämoglobin Grenzwert 12 g/dl	0,0481= n.s.
Hämoglobin Grenzwert 14 g/dl	0,5873= n.s.
Lymphozytenzahl Grenzwert 20 G/l	0,0036
Lymphozytenzahl Grenzwert 28 G/l	0,0029
Lymphozytenzahl Grenzwert 43 G/l	0,0024
Thrombozytenzahl Grenzwert 200 G/l	0,2797= n.s.

Tabelle 40: Zusammenfassung der Ergebnisse der hämatologischen Parameter für das progressionsfreie Überleben

## 4.6 Analyse serologischer Parameter als Prognosefaktoren

### 4.6.1 Laktatdehydrogenase

Bei der Analyse des Serumparameters Laktatdehydrogenase (LDH) wurde als Cut- Off- Wert 230 U/l gewählt.

Von allen 243 diesbezüglich untersuchten Patienten zeigten in der Aufnahmeuntersuchung 48 (19,8%) Werte über 230 U/l. Von 48 Patienten lagen keine LDH Werte vor.

16 Patienten des Hochrisikoarms (35,6%) und 32 Patienten des Niedrigrisikoarms (16,2%) hatten erhöhte LDH Werte.

Laktat-dehydro-genase	Hochrisikoarm		Niedrigrisikoarm	
	Anzahl der Patienten (n = 45 )	Prozentualer Anteil	Anzahl der Patienten (n = 198 )	Prozentualer Anteil
≤ 230 U/l	29	64,4%	166	83,8%
> 230 U/l	16	35,6%	32	16,2%

Tabelle 41: Verteilung des Prognosefaktors Laktatdehydrogenase (Grenzwert 230 U/l) im Hoch- und Niedrigrisikoarm

245 Patienten konnten bezüglich des Krankheitsprogresses untersucht werden. Von den 44 Patienten, die LDH Werte über 230 U/l aufwiesen, erlitten 18 (40,9%) im beobachteten Zeitraum einen Krankheitsprogress. In der Gruppe von 161 Patienten mit niedrigeren LDH Werten dagegen, zeigte sich nur in 23 Fällen (14,3%) eine Progression der Krankheit.

Auch ein Wechsel des Binetstadiums war in der Gruppe mit erhöhten LDH Werten häufiger zu verzeichnen (22,7%) als in der nicht betroffenen Gruppe (8,6%).

Krankheitsstatus	LDH ≤ 230 U/l		LDH > 230 U/l	
	(n= 161 )	%	(n=44)	%
<i>Krankheitsstatus nach Einschätzung der behandelnden Ärzte</i>				
Progression	23	14,3	18	40,9
stabile Erkrankung	138	85,7	26	59,1
<i>Krankheitsstatus nach Binet</i>				
Wechsel des Binetstadiums	14	8,6	10	22,7

Tabelle 42: Krankheitsstatus in Abhängigkeit der Ausprägung des Parameters Laktatdehydrogenase (Grenzwert 230 U/l)

### Analyse des progressionsfreien Überlebens (Kriterium: LDH Cut off: 230 U/l)

In der Überlebensanalyse nach Kaplan Meier ließ sich zwischen den beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied im progressionsfreien Überleben ausmachen ( $p = 0,0012$ ). Der Median im progressionsfreien Überleben betrug in der Gruppe mit erhöhten LDH Werten 31,57 Monate und in der Gruppe mit niedrigeren Werten 35,38 Monate.

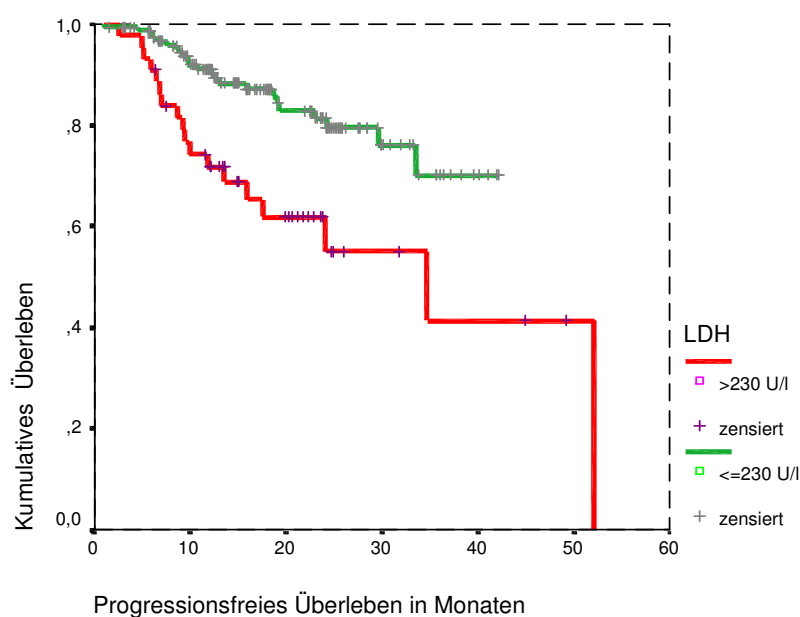


Abb. 19: Prognostische Wertigkeit des Faktors LDH (Grenzwert 230 U/l) für das progressionsfreie Überleben nach Kaplan Meier

#### 4.6.2 Immunglobuline

Untersucht wurde auch die Bedeutung erniedrigter Immunglobulinspiegel, wobei für IgA ein Grenzwert von 70 mg/dl, für IgG ein Grenzwert von 700 mg/dl und für IgM ein Grenzwert von 40 mg/dl analysiert wurde.

##### *Merkmalsverteilung im Hoch- und Niedrigrisikoarm*

IgA Spiegel von weniger als 70 mg/dl waren bei 18 der untersuchten Patienten (8,7%) nachzuweisen. 189 Patienten (91,3%) hatten Werte von über 70 mg/dl. In der Hochrisikogruppe zeigten sich bei 4 Patienten (10%) und in der Niedrigrisikogruppe bei 14 Patienten (8,4%) erniedrigte IgA Spiegel.

Von den insgesamt 34 Patienten mit IgG Mangel (16,3%) waren 7 der Hochrisikogruppe (17,5 %) und 27 der Niedrigrisikogruppe (16,1%) betroffen.

Ein Abfall der IgM Spiegel unter 40 mg/dl war bei 51 Patienten (24,6%) beider Risikogruppen zu beobachten. Bei 156 Patienten (75,4%) lagen normale Werte und bei 84 Patienten lagen keine IgM Werte vor. Eine Erniedrigung des IgM Spiegels zeigte sich bei 30,8% der Hochrisikopatienten (12) und bei 23,2% der Niedrigrisikopatienten (39).

Immunglobulinwert		Hochrisikoarm		Niedrigrisikoarm	
		n	%	n	%
IgA		40		167	
n= 207	< 70 mg/dl	4	10	14	8,4
	> 70 mg/dl	36	90	153	91,6
IgG		40		168	
n= 208	< 700 mg/dl	7	17,5	27	16,1
	> 700 mg/dl	33	82,5	141	83,9
IgM		39		168	
n= 207	< 40 mg/dl	12	30,8	39	23,3
	> 40 mg/dl	27	69,2	129	76,8

Tabelle 43: Verteilung der Prognosefaktoren Immunglobulin A (Grenzwert 70 mg/dl), G (Grenzwert 700 mg/dl) und M (Grenzwert 40 mg/dl) im Hoch- und Niedrigrisikoarm

#### Krankheitsstatus in den untersuchten Patientengruppen

Bei Patienten mit erniedrigten IgG Spiegel war ein Progress mit 7 Fällen (26,9%) am häufigsten zu beobachten. Zu einem Fortschreiten der Erkrankung mit erniedrigten IgA Spiegeln kam es dagegen nur in einem Fall (9,1%), bei erniedrigten IgM Spiegeln in 6 Fällen (15,4%).

Ein Wechsel des Binetstadiums war mit 3 Fällen (7,7%) in der Gruppe mit erniedrigten IgM Spiegeln am häufigsten (Tabelle 44).

Immun-globulin	Unter-suchungs-befund		Krankheitsstatus nach Einschätzung der behandelnden Ärzte		Krankheitsstatus nach Binet
			Progression	stabile Erkrankung	Wechsel des Binetstadiums
IgA	< 70 mg/dl	n= 11	1	10	1
		%	9,1	90,9	9,1
	> 70 mg/dl	n= 160	24	136	16
		%	15	85	10
IgG	< 700 mg/dl	n= 26	7	19	2
		%	26,9	73,1	7,7
	> 700 mg/dl	n= 146	19	127	16
		%	13	87	10,9
IgM	< 40 mg/dl	n= 39	6	33	3
		%	15,4	84,6	7,7
	> 40 mg/dl	n= 133	19	114	15
		%	14,3	85,7	11,3

Tabelle 44: Krankheitsstatus in Abhängigkeit der Ausprägung der Parameter Immunglobulin A (Grenzwert 70 mg/dl), G (Grenzwert 700 mg/dl) und M (Grenzwert 40 mg/dl)

#### Analyse des progressionsfreien Überlebens (Kriterium Immunglobuline: IgA, IgG, IgM)

In der Analyse nach Kaplan Meier zeigte sich für die Patientengruppe mit IgA Spiegeln unter 70 mg/dl ein mittleres progressionsfreies Überleben von 30,74 Monaten, dem ein Überleben von 40,26 Monaten für die Gruppe mit normalen Werten gegenüberstand. Dieses Ergebnis erreichte das Signifikanzniveau nicht ( $p = 0,6282$ ).

Bei Analyse der Bedeutung der IgG Spiegel zeigte sich ein progressionsfreies Überleben von 29,69 Monaten für die Gruppe mit erniedrigten und von 42,02 Monaten für die Gruppe mit

normalen Serumspiegeln. Dieser Unterschied stellte sich im Log Rank Test als signifikant heraus ( $p=0,0344$ ).

Kein signifikantes Ergebnis ( $p=0,6999$ ) zeigte sich bei der Analyse des IgM Spiegels als Prognosefaktor. Hier betrug das progressionsfreie Überleben in der Gruppe mit erniedrigten Werten 27,70 Monate, in der mit normalen Werten 40,77 Monate.

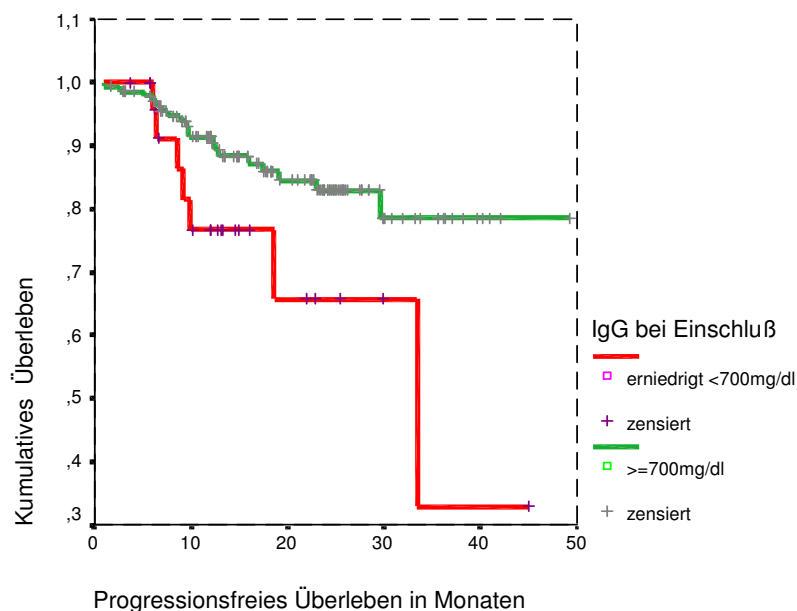


Abb. 20: Prognostische Wertigkeit erniedrigter IgG Spiegel (Grenzwert 700 mg/dl) für das progressionsfreie Überleben nach Kaplan Meier

#### 4.7 Zusammenfassung der serologischen Parameter

Die Analyse der serologischen Parameter ergab für erhöhte LDH Werte ( $p=0,0012$ ) und erniedrigte IgG Werte ( $p=0,0344$ ) signifikante Ergebnisse.

Kein Hinweis auf die Prognose der Patienten ist nach den Ergebnissen dieser Arbeit aus erniedrigten IgA und IgM Spiegeln zu gewinnen.

Eine Übersicht gibt Tabelle 45:

Prognosefaktor	Log Rank Test ( $p=$ )
Laktatdehydrogenase Grenzwert 230 U/l	0,0012
Immunglobulin A Grenzwert 70 mg/dl	0,6282= n.s.
Immunglobulin G Grenzwert 700 mg/dl	0,0344
Immunglobulin M Grenzwert 40 mg/dl	0,6999= n.s.

Tabelle 45: Zusammenfassung der Ergebnisse der serologischen Parameter für das progressionsfreie Überleben



## 5 Diskussion

Die vorliegende Analyse zeigt, dass mit Hilfe einer Risikostratifizierung Patienten im Stadium Binet A in zwei Gruppen eingeteilt werden können, nämlich in eine mit einem raschen Krankheitsprogress und in eine mit über lange Zeit stabilem Krankheitsverlauf. Im CLL 1 Protokoll der DCLLSG wurden die Patienten anhand der Ausprägung der Parameter Thymidinkinase, Beta-2-Mikroglobulin, Lymphozytenverdopplungszeit und Knochenmarksinfiltrationsmuster risikostratifiziert.

In dieser Arbeit wurden die zu vergleichenden Gruppen auf Unterschiede des progressionsfreien Überlebens untersucht. Für eine Untersuchung des Gesamtüberlebens erschien der mediane Beobachtungszeitraum von 12,2 Monaten zu gering.

In mehreren Studien (Molica et al. 1991, French Coop. Group 1990, Molica et al. 1999) wurde der Zusammenhang zwischen Progress und Überlebenszeit untersucht:

Es zeigt sich, dass der Zeitraum bis zur Krankheitsprogression einen wichtigen Einfluss auf das Überleben von Patienten in frühen Stadien der Erkrankung hat (Binet A, Rai 0,I). Anhand der Zeit bis zum Progress kann das Gesamtüberleben eingeschätzt werden (Hallek et al. 1999, Molica et al. 1991, Fr.Coop.Group 1990, Molica et al. 1999).

In dieser Arbeit wurde die Krankheitsprogression mit der Erfüllung der Kriterien des National Cancer Instituts definiert (Abb. 4). Die Beurteilung des Krankheitsstatus erfolgt dabei in den Verlaufsbögen des CLL1 Protokolls durch die behandelnden Ärzte. Der Krankheitsstatus wird im ersten Studienjahr durch dreimonatige, im zweiten durch sechsmonatige Verlaufskontrollen festgestellt. Bei der Erhebung des Zeitpunktes der Krankheitsprogression trat als Schwierigkeit auf, dass die Patienten nicht immer zu den im Protokoll empfohlenen Nachsorgeterminen erschienen. Dadurch entstanden zum Teil größere Untersuchungsabstände als vorgesehen. Als Zeitpunkt der Progression wurde in solchen Fällen der Termin gewertet an dem der behandelnde Arzt erstmals den Krankheitsstatus als progredient wertete.

Von den in der CLL 1 Studie untersuchten Patienten zeigte sich im Beobachtungszeitraum bei 42 Patienten (20,2%) ein Krankheitsprogress, wohingegen die Krankheit bei 166 (79,8%) stabil verlief. Ein Wechsel des Binetstadiums wurde bei 24 Patienten (11,5%) diagnostiziert. Diese Zahlen entsprechen hinsichtlich der Häufigkeit einer Krankheitsprogression annähernd denen anderer Studien. So zeigte sich in der Studie von Chisesi et al. an 92 Patienten im Stadium Binet A ein Progress in 24% der Fälle und in der Studie von Montserrat et al an 134 Patienten ein Progress in 25% der Fälle (Chisesi et al. 1986; Montserrat et al. 1988).

### 5.1 Einschätzung der Prognose

Aufgrund des sehr unterschiedlichen klinischen Verlaufs (Rai et al. 1990) der CLL wurden in der Vergangenheit mehrere Systeme entwickelt, um den Krankheitsverlauf besser einschätzen zu können. Durch die Erfassung des Krankheitsstadiums kann die Prognose eingeschätzt werden. Das Krankheitsstadium gilt auch als Grundlage zur Therapieplanung (Cheson et al. 1996).

Bereits Galton und Dameshek erkannten, dass Patienten mit indolentem klinischen Verlauf eine bessere Prognose hatten, als die, die eine „Bulky disease“, eine Anämie, eine Neutropenie oder wiederholte Infektionen zeigten. (Galton et al. 1966; Dameshek et al. 1967). Auf der Basis unterschiedlicher Merkmale wurden in verschiedenen Studien mehrere Systeme der Einteilung untersucht, durch die die Prognose der Patienten besser abgeschätzt werden sollte (Tabelle 46).

Autor	Krankheitsstadium
Rai et al., 1975	0: Lymphozytose I: 0 + vergrößerte Lymphknoten II: 0 + vergrößerte Leber oder Milz (+/- Lymphknotenvergrößerungen) III: 0 + Anämie (Hb < 11 g/dl) IV: 0 + Thrombozytopenie (< 100 G/l)
Rundles & Moore 1978	I: Lymphozytose II: I + vergrößerte Lymphknoten oder Milz III: I + vergrößerte Lymphknoten und Milz IV: I + Anämie, Thrombozytopenie oder Granulozytopenie
Montserrat et al., 1979	Unterteilung des Stadiums Rai II in zwei Risikogruppen anhand eines Scores in II a (Score < 3), II b (Score > 3) (Score: Alter > 60 J.: 1; Lymphozyten > 50 G/l: 2; mehr als 3 vergrößerte Lymphknotenregionen: 1; Splenomegalie < 10 cm: 1; Splenomegalie > 10 cm: 2;)
Binet et al.: 1981	A: < 3 vergrößerte Lymphknotenregionen, Leber- oder Milzvergrößerung B: 3 oder mehr befallene Lymphknotenregionen C: Anämie (Hb < 10 g/dl) oder Thrombozytopenie

	(< 100 G/l)
International Workshop System	Kombination von Rai und Binetsystem A 0, A I, A II B I, B II C III, C I V
Jaksic et al: 1981	TTM : Total tumor mass score : Niedriges Progressionsrisiko: < 8,9 Hohes Progressionsrisiko: > 9
Paolino et al : 1984	I: mäßige Lymphknotenvergrößerungen (< 1 cm) und/ oder Splenomegalie (< 2 cm unter den Rippenbogen) II: Lymphknotenvergrößerungen > 1 cm und/oder Splenomegalie > 2 cm unter dem Rippenbogen III: Anämie (Hb< 10 g/dl) und/oder Thrombozytopenie (< 100 G/l)
Mandelli et al: 1987	Einteilung des Progressionsrisikos anhand der Variablen Hb < 11 g/dl, Lymphozytose > 60 G/l, betroffene Lymphknotenregionen > 3, Hepatomegalie < 3 cm in 4 Risikogruppen
Lee et al: 1987	Drei Risikogruppen Faktoren : LDH > 325 U/l, Harnsäure > 7 mg/dl, Alkalische Phosphatase > 80 U/l, vergrößerte Lymphknoten, Alter > 60 J

Tabelle 46: Systeme zur Einschätzung des Progressionsrisikos (Geissler et al. 1993)

Heutzutage kommt vor allem den Einteilungen der Stadien nach Rai und Binet Bedeutung zu. Beide besitzen eine gute prognostische Aussagekraft und richten sich nach Kriterien zur Erfassung des Krankheitsstadiums, die einfach zu erheben sind (Rai et al.1990). Jedoch ist die Aussagekraft beider Systeme vor allem in den frühen Krankheitsstadien begrenzt.

Während die Kriterien Anämie und Thrombozytopenie in den höheren Stadien beider Systeme eine eindeutig schlechtere Prognose (Rai et al. 1975, Binet et al. 1981, Catovsky et al. 1989, Lee et al. 1987, Vallespi et al. 1991, Geissler et al. 1993) vorhersagen, sind weder Binet- noch Rai-System in der Lage in niedrigen klinischen Stadien (Binet A, Rai 0-II) Patienten mit indolentem Krankheitsverlauf von Patienten mit aggressivem Verlauf zu unterscheiden (Geissler et al. 1981, French Cooperative Group 1990).

### 5.1.1 Differenzierte Betrachtung des Stadiums Binet A

Zur Subklassifikation des Stadiums Binet A wurden in Bezug auf das Progressionsrisiko in den letzten Jahren verschiedene Unterteilungen entwickelt (Montserrat et al. 1993).

#### *Klassifikation des International Workshop on CLL (IWCLL)*

1981 stellte der IWCLL erstmals eine integrierte Binet- und Rai- Klassifikation vor, wobei das Binetstadium durch die entsprechenden Rai-Stadien untergliedert wurde. Für das Stadium Binet A entstanden so die Untergruppe A(0), in der die Patienten ausschließlich eine Lymphozytose aufwiesen, die Untergruppe A(I), gekennzeichnet durch Lymphozytose und Lymphadenopathie, und A(II), definiert durch Lymphozytose und Hepato- oder Splenomegalie mit oder ohne Lymphknotenvergrößerungen (International Workshop on CLL 1981).

Diese Form der Untergliederung des Stadiums Binet A zeigte in mehreren Studien signifikante Unterschiede der Überlebenszeiten zwischen Stadium A(0) und den Stadien A (I-III) (French Coop. Group 1990, Molica et al. 1991).

Dem gegenüber steht eine Untersuchung von Montserrat et al., in der sich kein signifikanter Unterschied in den Überlebenszeiten dieser beiden Patientengruppen zeigte (Montserrat et al. 1993).

#### *French Cooperative Group*

In der von der French Cooperative Group durchgeführten Analyse, wird eine Unterteilung des Stadiums Binet A in 2 Untergruppen vorgestellt, die einen signifikanten Unterschied bezüglich des Überlebens aufweisen: Die Patienten der Gruppe A-1, des Stadiums Binet A weisen einen Hämoglobinspiegel von mehr als 12 g/dl und eine Blutlymphozytose von weniger als  $< 30 \text{ G/l}$  auf. Bei den Patienten der Gruppe A-2 zeigen sich zusätzlich zu diesen Kriterien Lymphozyten im Knochenmarksaspirat von  $< 80\%$  und weniger als zwei vergrößerte Lymphknotenregionen (French Cooperative Group 1990).

#### *Smouldering CLL*

Der 1988 von Montserrat et al. entwickelte Begriff der Smouldering CLL kennzeichnet eine Untergruppe von Patienten im Stadium Binet A durch eine nicht diffuse Knochenmarksinfiltration, einen Bluthämoglobinspiegel von mehr als 13 g/dl, periphere Lymphozytenwerte von  $< 30 \text{ G/l}$  und eine Lymphozytenverdopplungszeit von mehr als 12 Monaten. Die nahezu identische Überlebenszeit dieser Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung wurde auch in einer Folgestudie bestätigt (Montserrat et al. 1993). Dieser Unterschied zeigt sich auch in Analysen der progressionsfreien Überlebenszeit. In einer Studie von Hallek et al. zeigte sich ein signifikant längeres progressionsfreies

Überleben für die Patienten im Stadium Binet A, die die Kriterien der Smouldering CLL erfüllten im Vergleich zur Vergleichsgruppe (Hallek et al. 1999).

Andere Vorschläge zur Definition der Smouldering CLL im Stadium Binet A wurden 1990 von der French Cooperative Group veröffentlicht, in dem eine Trennung der Patienten mit indolentem Krankheitsverlauf von denen mit progredientem Verlauf durch unterschiedliche Kriterien erfolgt. Zwei Gruppen (A-1 und A-2) wurden für die Definition der Smouldering CLL untersucht:

Die Untergruppe A-1 ist durch Bluthämoglobinwerte von mehr als 12 g/dl und periphere Lymphozytenzahlen von weniger als 30 G/l charakterisiert. In der Studie der French Cooperative Group zeigten sich diese Merkmale bei 70% der Patienten im Stadium Binet A. Die Fünfjahresüberlebensrate betrug 87% im Gegensatz zu 62% bei den Patienten, die diese Merkmale nicht aufwiesen.

Auch die Gruppe A-2, gekennzeichnet durch Hämoglobinwerte von mehr als 12 g/dl, einer Lymphozytose von weniger als 30 G/l, < 80 % Lymphozyten im Knochenmarksaspirat und weniger als 2 befallenen Lymphknotenstationen wies eine Fünfjahresüberlebensrate von 89% im Vergleich zu den übrigen Patienten im Stadium Binet A mit 71% auf (French Cooperative Group 1990).

Auch in dieser Arbeit wurde der Versuch unternommen anhand unterschiedlicher Faktoren das individuelle Progressionsrisiko der Patienten im Stadium Binet A besser einschätzen zu können:

## 5.2 Stratifikationsparameter der CLL 1 Studie

In den folgenden Jahren wurden auch andere vielversprechende Prognosefaktoren untersucht, die neben klinischen und hämatologischen Aspekten auch serologische und kinetische Faktoren beinhalteten. Unter vielen Faktoren waren unter anderem das histologische Knochenmarksinfiltrationsmuster, das hinsichtlich seiner prognostischen Wertigkeit erstmals von Gray et al. beschrieben wurde (Gray et al. 1974), wie auch die Lymphozytenverdopplungszeit als Parameter der Tumorkinetik von prognostischer Relevanz (Molica et al. 1991, Montserrat et al. 1986, Montserrat et al. 1991, Rozman et al. 1984).

Unter den serologischen Parametern zeigte sich als vielversprechend die Aussagekraft der Werte der Serumthymidinkinase und des Beta-2-Mikroglobulins (Hallek et al. 1996 und 1999).

Die Risikostratifikation in der CLL1 Studie erfolgte auf der Basis dieser Parameter.

In die Hochrisikogruppe wurden anhand der festgesetzten Kriterien, diffuse Knochenmarksinfiltration oder Lymphozytenverdopplungszeit unter 12 Monaten in Kombination mit erhöhten Thymidinkinase- oder Beta-2-Mikroglobulinwerten, 55 Patienten stratifiziert. Dabei wurden die Patienten im Therapiearm nicht ausgewertet.

Hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens zeigte sich in der vorliegenden Analyse ein signifikanter Unterschied zwischen Hoch- und Niedrigrisikogruppe.

Betreffend der Aussagekraft dieses Ergebnisses muss jedoch betont werden, dass es sich bei dieser Einschätzung des Risikos um Kombinationen von Befunden handelt, in der auch weniger aussagekräftigere Parameter scheinbar an Bedeutung gewinnen können. Aus diesem Grund werden im Folgenden auch die Ergebnisse der Untersuchung der Einzelparameter diskutiert:

### 5.3 Thymidinkinase

Auf der Suche nach Prognosefaktoren in frühen Krankheitsstadien wurde in mehreren Studien der Serumparameter Thymidinkinase bei Non-Hodgkin-Lymphomen (Ellims et al. 1981; Gronowitz et al. 1983, Hagberg et al. 1984, Hallek et al. 1988; Källander et al. 1984; Martinsson et al. 1988; Hallek et al. 1996) untersucht.

Von dem Enzym Adenosintriphosphatthymidin-5`phosphotransferase (Thymidinkinase) existieren zwei Isoenzyme, die sich in ihren biochemischen Funktionen und ihrer intrazellulären Verteilung unterscheiden. Die Thymidinkinase 1, das zytosolische Isoenzym findet sich in der G1/S Phase von sich teilenden Zellen, während sich die Thymidinkinase 2, das mitochondriale Isoenzym im gesamten Zellzyklus findet (Kit et al. 1979, Gronowitz et al. 1984). Die Serum- Thymidinkinase- Aktivität hingegen besteht zu 95% aus der zytosolischen Form. Vermutlich korreliert die Serum- Thymidinkinase- Aktivität bei Patienten, die an chronisch lymphatischer Leukämie erkrankt sind, mit der Zahl der sich teilenden Tumorzellen, als Ergebnis der Tumorlast und der Proliferation (Kalländer et al. 1987). Auch bei anderen Tumorleiden scheint der Serum- Thymidinkinase- Spiegel mit der Proliferationsrate des Tumors zu korrelieren (Mc Kenna et al. 1988, Hallek et al. 1992).

Die Serum- Thymidinkinase ist als vielversprechender Prognosefaktor der Non- Hodgkin-Lymphome in niedrigen Stadien mehrfach beschrieben (Ellims et al. 1981, Gronowitz et al. 1983, Hagberg et al. 1984, Kalländer et al. 1984, Martinsson et al. 1988, Martinson et al. 1988, Hallek et al. 1988, Hallek et al. 1996, Hallek et al. 1999). Auch für die chronisch lymphatische Leukämie wurde die Aussagekraft erhöhter Serum- Thymidinkinaseswerte untersucht: So korreliert der Serumthymidinkinasespiegel mit dem Krankheitsstatus und kann auch bei noch indolentem Krankheitsverlauf durch Anstieg einen Progress anzeigen (Källander et al. 1984). Auch eine Korrelation der Thymidinkinaseswerte mit den Binetstadien ist beschrieben (Hallek et al. 1988). Weiterhin bestehen Assoziationen mit einer stattgefundenen Vortherapie, mit Markern der Tumorlast, wie zum Beispiel den Lymphozytenzahlen und mit Markern des Tumorturnover, wie z.B. den Beta-2-Mikroglobulin- und LDH Werten (Di Raimondo et al. 2001).

In einer Studie von 188 behandelten und nicht behandelten Patienten stellte sich die Serumthymidinkinase als ein signifikanter Prädiktor für das Ansprechen auf Therapie und das Überleben heraus (Di Raimondo et al. 2001).

Auch bei isolierter Betrachtung des Stadiums Binet A zeigte sich bei Analysen des progressionsfreien Überlebens ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit erhöhten und erniedrigten Thymidinkinasewerten (Hallek et al. 1997 und 1999).

Die hier durchgeführte Analyse konnte die Bedeutung eines erhöhten Thymidinkinasespiegels sowohl als einzelnen Prognosefaktor, als auch in der Kombination mit einer Lymphozytenverdopplungszeit unter 12 Monaten oder einem nicht nodulärem Knochenmarksinfiltrationsmuster bei der Risikostratifikation bestätigen. Für die Patientengruppe, die einen Spiegel von mehr als 7 U/l aufwies, zeigte sich ein signifikant kürzeres progressionsfreies Überleben als für die Gruppe mit niedrigeren Werten ( $p < 0,001$ ). Noch deutlicher wird der Unterschied des progressionsfreien Überlebens wenn der Thymidinkinasespiegel 10 U/l übersteigt, weshalb dieser Grenzwert als noch geeigneter für die Prognoseeinschätzung der Patienten erscheint.

Einen ähnlichen Versuch der Risikostratifikation wie in der CLL1 Studie wurde hinsichtlich des Nutzens einer Interferon alpha Therapie in einer Studie von Langermayer et al. durchgeführt (Langermayer et al. 1996). Auch hier war es möglich unter Mitbenutzung des Thymidinkinasespiegels eine Patientengruppe zu identifizieren, die ein kürzeres progressionsfreies Überleben aufwies. Als weitere Stratifikationsparameter wurden in dieser Studie auch das Knochenmarksinfiltrationsmuster und die Lymphozytenverdopplungszeit benutzt.

Weiterhin scheint ein Zusammenhang der Serumthymidinkinasewerte mit dem IgV(H) Gen Mutationsstatus, der einen starken Prognosefaktor für den Krankheitsverlauf darstellt, zu bestehen (Magnac et al. 2003). So stellen Werte von mehr als 15 U/l einen Prädiktor für den Mutationsstatus dar und identifizieren damit eine Patientengruppe mit hohem Risiko der Krankheitsprogression (Magnac et al. 2003).

#### 5.4 Beta-2-Mikroglobulin

Neben der Thymidinkinase zeigte sich auch Beta-2-Mikroglobulin als wichtiger prognostischer Serumparameter (Hallek et al. 1995 und 1999), der auch in dieser Arbeit analysiert wird und im Folgenden diskutiert werden soll.

Das Molekül Beta-2-Mikroglobulin ist Teil der Immunglobulinähnlichen extrazellulären Domäne der MHC Klasse I Moleküle zuzuordnen (Abbas et al. 1991).

Es wird vermutet, dass erhöhte Beta-2-Mikroglobulinwerte aufgrund einer defekten MHC I Expression auf der Oberfläche der Tumorzellen zustande kommen (Rodriguez et al. 1992). Eine frühere Hypothese besagt, dass die erhöhten Beta-2-Mikroglobulinspiegel bei Lymphompatienten von den nicht malignen Zellen produziert werden. Auch diese Ursache der erhöhten Werte kann nicht ausgeschlossen werden (Späti et al. 1980).

In der vorliegenden Analyse zeigte sich ein signifikanter Unterschied beim Vergleich der Gruppen mit einem Grenzwert von 3,0 mg/l. Nicht signifikant hingegen war der Vergleich bei einem Grenzwert von 3,5 mg/l, welcher dem Normalwert entspricht.

Die Ergebnisse der CLL1 Studie bestätigen somit nur zum Teil die Ergebnisse von Hallek et al., die bei der Untersuchung von 113 CLL Patienten die Bedeutung der Beta-2-Mikroglobulinwerte als unabhängigen Prognosefaktor beschrieben. In dieser Studie wurden aber auch Einschränkungen der Beurteilbarkeit angegeben, wie eine zu kurze Beobachtungszeit und die Analyse von zum Teil vorbehandelten Patienten (Hallek et al. 1997).

Eine positive Aussagekraft dieses Parameters wird in früheren Untersuchungen angegeben, in denen das Merkmal hinsichtlich seiner Aussagekraft in der Gesamtgruppe der Non-Hodgkin- Lymphome bestätigt wird. In diesen Studien zeigte sich, dass Beta-2-Mikroglobulin als wichtiger Prognosefaktor bei niedrig malignen Non Hodgkin Lymphomen zu bewerten ist. Die Höhe des Wertes korreliert mit den Krankheitsstadien und gilt als Prognosefaktor für Krankheitsprogression und Gesamtüberleben (Ellims et al. 1981; Gronowitz et al. 1983, Hagberg et al. 1984; Hallek et al. 1988 und 1996; Källander et al. 1984; Martinsson et al. 1988)

Desweiteren ist eine Korrelation mit den Stadien nach Binet und Rai beschrieben, wohingegen kein Zusammenhang mit den peripheren Lymphozytenzahlen besteht (Di Giovanni et al. 1989).

Die oben genannten Ergebnisse dieser Arbeit stellen die prognostische Aussagekraft dieses Faktors in Frage. Eventuell ist hier jedoch eine erneute Auswertung nach einem längerem Beobachtungszeitraum notwendig.

### 5.5 Lymphozytenverdopplungszeit

Die Lymphozytenverdopplungszeit (LVZ) ist definiert als die Zeit, die die Lymphozyten des peripheren Blutes benötigen um ihre absolute Zahl im Vergleich zum Ausgangswert zu verdoppeln. Der Vorteil dieses Wertes ist, dass er leicht durch Exploration ausgehend von Einzelwerten bestimmt werden kann.

Bereits 1966 wurden von Galton Beobachtungen betreffend des Verlaufs des Lymphozytenanstiegs im peripheren Blut gemacht. Bei 39 unbehandelten Patienten unterschied er zwei verschiedene Muster der Lymphozytenkinetik im peripheren Blut: In der einen Gruppe kam es im Beobachtungszeitraum zu einem kontinuierlichen Anstieg der Lymphozytenzahl. Diese Patienten entwickelten bald Symptome und wurden therapiebedürftig. Die andere Gruppe hingegen zeigte nach verschieden langem Anstieg der Lymphozyten eine Stagnation der Werte, welche danach relativ konstant blieben (Galton et al. 1966).



Eine Verschlechterung der Krankheitsprognose durch eine verkürzte Lymphozytenverdopplungszeit ist seither mehrfach beschrieben. In verschiedenen Untersuchungen konnte die prognostische Bedeutung der Lymphozytenverdopplungszeit bestätigt werden (Dhodapkar et al. 1993, Montserrat et al. 1986, Molica et al. 1987, Vallespi et al. 1991): Montserrat et al. untersuchten die Lymphozytenverdopplungszeit bei 100 unbehandelten Patienten aller klinischen Stadien. Diese Patientengruppe zeigte eine signifikant kürzere Lymphozytenverdopplungszeit in höheren klinischen Stadien (Binet C). Patienten mit einer Lymphozytenverdopplungszeit (LVZ) von mehr als 12 Monaten wiesen eine signifikant längere Überlebenszeit auf als diejenigen mit einer Lymphozytenverdopplungszeit von weniger als 12 Monaten. Zwar wurde eine teilweise Korrelation mit den klinischen Stadien und dem Knochenmarksinfiltrationsmuster beobachtet, dennoch erwies sich die Lymphozytenverdopplungszeit in dieser Studie als unabhängiger Prognosefaktor (Montserrat et al. 1986).

Demgegenüber verlor die Lymphozytenverdopplungszeit in anderen Studien ihren Aussagewert als unabhängiger Prognosefaktor beim Vergleich mit anderen Merkmalen in der multivariaten Analyse (Molica et al. 1990, Hallek et al. 1997).

Trotz dieser Einbuße der Aussagekraft, wird die Lymphozytenverdopplungszeit auch heute noch aufgrund der Einfachheit der Bestimmung als Prognoseparameter genutzt (Hallek et al. 1997). Als nachteilig wird jedoch die Form der Erhebung beschrieben, bei der zum Teil eine rückwirkende Einschätzung erforderlich sei (Molica et al. 1990). Ungünstig erscheint auch, dass keine schnelle Evaluierung möglich ist, die für Patienten mit schneller Tumorprogression von Bedeutung wäre (Hallek et al. 1997).

In der hier durchgeführten Analyse wiesen 48 Pat (19,4 %) im Stadium Binet A eine Lymphozytenverdopplungszeit von weniger als 12 Monaten auf, 199 Patienten (80,6%) von mehr als 12 Monaten. Die Bedeutung des Prognosefaktors Lymphozytenverdopplungszeit für das progressionsfreie Überleben stellte sich in der univariaten Analyse als signifikant heraus ( $p=0,0013$ ).

## 5.6 Knochenmarksinfiltrationsmuster

Die Bedeutung der Knochenmarkshistologie für die Prognose der CLL wurde vielfach untersucht. Die 1974 von Gray et al. eingeführte qualitative Beurteilung der Knochenmarksinfiltration zeigte, dass ein noduläres Infiltrationsmuster mit einer besseren Prognose assoziiert war als ein diffuses (Gray et al. 1974)

Hinsichtlich der histologischen Subtypen ist eine Unterscheidung zwischen nodulärer, interstitieller, gemischter (Mischung aus nodulärem und diffusem Typus) und diffuser Knochenmarksinfiltration möglich (Rozman et al. 1984).

Hinsichtlich der prognostischen Bedeutung dieses Parameters wird heute nur noch zwischen zwei Risikogruppen unterschieden, nämlich zwischen der diffusen oder nicht- nodulären Infiltration und der nicht-diffusen oder nodulären Infiltration (Hallek et al. 1997).

Für die prognostische Bedeutung des Parameters Knochenmarksinfiltrationsrate spricht die von Rozman et al. durchgeführte Untersuchung an 329 Patienten (Rozman et al. 1984), in der sich das Knochenmarksinfiltrationsmuster als unabhängiger Prognosefaktor herausstellte. Zur Einschränkung muss jedoch erwähnt sein, dass sich ein signifikanter Aussagewert nur bei der Analyse des Stadiums Binet B zeigte, wohingegen in anderen Stadien nur ähnliche Tendenzen zu beobachten waren (Rozman et al. 1984).

Pangalis et al. berichten über den positiven Aussagewert des Faktors vor allem hinsichtlich einer früheren Behandlungsindikation. Auch hier muss einschränkend erwähnt sein, dass sich 91% der von ihm untersuchten Patienten im Stadium Binet C befanden. Eine Aussage über frühere Stadien konnte hier nicht getroffen werden (Pangalis et al. 1991).

Gegen die Aussagekraft der Knochenmarksinfiltrationsrate sprechen allerdings auch einige Studien: In der Studie von Zengin et al. konnten bei 70 untersuchten Patienten in allen Binetstadien signifikante Unterschiede der Überlebensraten in der univariaten Analyse für den Faktor Knochenmarksinfiltrationsmuster festgestellt werden. In der multivariaten Analyse zeigte sich jedoch, dass das Knochenmarksinfiltrationsmuster keine zusätzliche Information zur Stadieneinteilung nach Binet hinsichtlich der Krankheitsprogression ergab (Zengin et al. 1999). Diese Ergebnisse bestätigen auch andere Studien (Desablens et al. 1989, Mauro et al. 1994; Geissler et al. 1996).

Geissler et al. hingegen konnte einen signifikanten Unterschied der progressionsfreien Überlebensraten seiner 404 untersuchten Patienten in allen Binetstadien nachweisen. Bei Analyse des Endpunktes Gesamtüberleben verlor der Parameter jedoch seine statistische Signifikanz (Geisler et al. 1986). Ein signifikant kürzeres progressionsfreies Überleben bei Patienten früher klinischer Stadien zeigen dagegen die Ergebnisse von Geisler et al. (Geissler et al. 1996).

Als Nachteil der Bestimmung des Knochenmarksinfiltrationsmusters gilt auch die schlechte Reproduzierbarkeit der Ergebnisse bei Untersuchung durch verschiedene Pathologen (Hallek et al. 1999). Eine Beeinflussung der Ergebnisse konnte auch durch unterschiedliche Entnahmeorte nachgewiesen werden (Montserrat et al. 1995).

Festzustellen bleibt, dass eine Korrelation mit den Krankheitsstadien besteht. In frühen Stadien ist ein Überwiegen des nodulären Infiltrationsmusters zu beobachten, während in höheren klinischen Stadien der diffuse Typ überwiegt (Desablens et al. 1989; Geissler et al. 1996; Mauro et al. 1994; Rozman et al. 1984; Zengin et al. 1999).

Auch die hier aufgeführten Ergebnisse zeigen, dass ein höherer Anteil der Patienten im Stadium Binet A ein noduläres Knochenmarksinfiltrationsmuster aufweist (59,3 % mit nicht diffusem KMI vs. 40,7 % mit diffusem KMI). Allerdings zeigt sich hier kein signifikanter Unterschied im progressionsfreien Überleben der Patienten. Die hier dargestellten Ergebnisse bestätigen daher die Studien, die bereits in der Vergangenheit die Wertigkeit des Prognosefaktors Knochenmarksinfiltrationsmuster in Frage stellten.

Zusammenfassend lässt sich bemerken, dass die Aussagekraft des Prognosefaktors Knochenmarksinfiltrationsmuster in den meisten Studien in der multivariaten Analyse in Abhängigkeit vom klinischen Stadium seine Signifikanz verliert und damit nicht als unabhängiger Prognosefaktor gewertet werden kann. Zu erwähnen ist, dass der Endpunkt der meisten Studien die mittlere Überlebenszeit in Monaten war. Demgegenüber stehen die Studien, die das progressionsfreie Überleben in Abhängigkeit von der Knochenmarksinfiltration prüften. Die Studie von Geisler et al. zeigt in frühen klinischen Stadien einen eindeutigen Aussagewert dieses Faktors (Geissler et al. 1996).

## 5.7 Klinische Prognosefaktoren

### 5.7.1 Alter

Das Alter der von CLL betroffenen Patienten wird seit langen in seiner prognostischen Wertigkeit diskutiert. In vielen Studien ist ein Zusammenhang zwischen Lebensalter und Prognose erwähnt, wobei meist ein höheres Lebensalter im Zusammenhang mit einer schlechten Prognose beschrieben ist (Boggs et al. 1966, Rai et al. 1975, Rozman et al. 1982, Baccarani et al. 1982)

Catovsky et al. zeigten bei 660 untersuchten Patienten in einer univariaten Analyse einen signifikanten Unterschied der Überlebenszeiten zwischen jüngeren und älteren Patienten. Dieser Zusammenhang nahm an Bedeutung ab, wenn die nicht CLL assoziierten Todesfälle aus der Auswertung entfernt wurden. Seine statistische Signifikanz behielt der Faktor Alter jedoch. Zusätzlich wird hier die besondere Bedeutung des Alters in frühen Krankheitsstadien erwähnt (Binet A und B), die im Stadium Binet C abnimmt (Catovsky et al. 1989).

Dieses Ergebnis wird von Molica et al. bestätigt, der auch einen signifikanten Unterschied der Überlebenszeiten zwischen älteren und jüngeren Patienten nachweisen konnte. Auch dieses Resultat verliert durch den Ausschluss der nicht CLL bedingten Todesfälle an Bedeutung (Molica et al. 1994). Lee et al. schlossen auf der Grundlage ihrer Untersuchungen den Faktor Alter als eines von vier Kriterien in ihr prognostisches Modell ein (Lee et al. 1987). Der Prognosefaktor Alter zeigte sich auch in anderen Studien als signifikant (Juliussen et al. 1990, Mandelli et al. 1987, Vallespi et al. 1990).

Eine Untersuchung von Patienten, die sich ausschließlich im Stadium Binet A befanden, führte die French Cooperative Group durch. Auch hier erwies sich das Alter als bedeutender Prognosefaktor (French Cooperative Group 1990).

Gegensätzliche Beobachtungen wurden erstmals 1924 von Minot & Isaacs und später von Paolino et al. gemacht, die bei jüngeren Patienten einen aggressiveren Krankheitsverlauf und eine schlechtere Prognose beobachteten (Paolino et al. 1984).

In der vorliegenden Arbeit wurden zur Untersuchung des Alters als Prognosefaktor ein Grenzwert von 60 Jahren gewählt. Bei der Trennung der Patientengruppen durch die Altersgrenze von 60 Jahren ergaben sich hinsichtlich der Verteilung der Patienten nahezu

ähnliche Zahlen. Der Unterschied des progressionsfreien Überlebens in der univariaten Analyse war statistisch nicht signifikant.

Diese Beobachtung deckt sich mit bereits früher durchgeführten Untersuchungen von Hallek et al. hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (Hallek et al. 1995 und 1999), in denen sich der Faktor Alter auch nicht als signifikanter Prognosefaktor bestätigen konnte.

Ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in den Überlebensraten konnten von Rai et al. unter Miteinbeziehung von Geschlecht und klinischem Stadium gewonnen werden (Rai et al. 1975). In einer Untersuchung von Rozman von 329 Patienten zeigte sich auch bei isolierter Betrachtung der Patientengruppe im Stadium Binet A kein signifikanter Unterschied der Überlebenszeit zwischen Patienten unter und über 60 Jahren (Rozman et al. 1984).

Neben dem Einfluss des Alters auf das Überleben und die Krankheitsprogression wurde von vielen Autoren auch die unterschiedliche Verteilung weiterer Prognoseparameter bei jüngeren und älteren Patienten beobachtet: De Rossi et al. verglichen in ihrer Studie 1777 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 64 Jahren mit 133 Patienten, die jünger als 50 Jahre waren. In der älteren Patientengruppe zeigten sich die Faktoren Alter, Geschlecht, Lymphozytose in Knochenmark und peripherem Blut, Anämie, Thrombozytopenie, Hepatomegalie, Splenomegalie und die Anzahl der betroffenen Lymphknotenregionen als prognostisch bedeutsam. Demgegenüber stand die Gruppe jüngerer Patienten bei denen sich nur die Faktoren Knochenmarksinfiltrationsmuster und Blutlymphozytose als bedeutsam für die Prognose erwiesen (De Rossi et al. 1989).

Molica et al. hingegen beobachteten in ihrer Studie, die zwei Patientengruppen mit der Altersgrenze von 50 Jahren verglich, eine ähnliche Verteilung des Geschlechts, der Parameter Lymphozytose und Thrombozyten, der Rai und Binetstadien, des Knochenmarksinfiltrationsmusters und der Lymphozytenverdopplungszeit. Als einziger unterschiedlicher Faktor zeigte sich bei jüngeren Patienten ein signifikant höherer Bluthämoglobinspiegel (Molica et al. 1994). Diese Beobachtung wurde auch 1991 von Montserrat et al. gemacht (Montserrat et al. 1991).

Paolino et al. machten im Gegensatz zu oben Genanntem die Beobachtung, dass ein höherer Anteil der jüngeren Patientengruppe eine Lymphadenopathie aufwies. Keine Korrelation zeigte sich in seiner Studie zwischen Alter und Splenomegalie (Paolino et al. 1994).

Die in dieser Arbeit beschriebene Verteilung der Altersgruppen im Hoch- und Niedrigrisikoarm entsprechend der oben genannten Befundkonstellationen zeigt für die Altersgrenze von 60 Jahren ähnliche Verteilungen der jüngeren und älteren Patienten.

### 5.7.2 Geschlecht

Die Untersuchung des Faktors Geschlecht in dieser Arbeit ergab folgende Ergebnisse: Mit 174 männlichen Patienten im Gegensatz zu 117 weiblichen waren deutlich mehr Männer als

Frauen betroffen. Diese Verteilung entspricht der üblichen Geschlechtsverteilung beim Krankheitsbild der chronisch lymphatischen Leukämie. Auch bei der Verteilung der Geschlechter im Hoch- und Niedrigrisikoarm war der Anteil der Männer im Hochrisikoarm mit 74,5% deutlich höher, während das Verhältnis zwischen Männern und Frauen im Niedrigrisikoarm ausgeglichen war. Ein signifikanter Einfluss des Faktors Geschlecht auf das progressionsfreie Überleben konnte nicht nachgewiesen werden.

Der mögliche Einfluss des Geschlechts auf den Verlauf der CLL und ihre Prognose wird von zahlreichen Autoren beschrieben (Osgood et al. 1964, Hansen et al. 1973, Zippin et al. 1973, Paolino et al. 1984, Lee et al. 1987, Juliusson et al. 1990)

Catovsky et al. beschrieben in ihren Untersuchungen an 660 Patienten aller Binetstadien ein Verhältnis von betroffenen Frauen zu Männern von 1,8:1. In ihrer Studie zeigte sich in der univariaten Analyse ein signifikanter Unterschied des Überlebens zwischen Frauen und Männern, dessen Bedeutung jedoch abnahm, wenn die nicht CLL bedingten Todesfälle ausgeschlossen wurden. Der signifikante Unterschied konnte sich dennoch auch bei Ausschluss der nicht CLL bedingten Todesfälle und in der multivariaten Analyse bestätigen. Zusätzlich zeigte sich eine unterschiedliche Verteilung von Frauen und Männern in den unterschiedlichen Binetstadien. So befanden sich 58% der Frauen bei Erstdiagnose im Stadium Binet A, wohingegen nur 40 % der Männer bei Erstdiagnose die Kriterien für das Stadium Binet A erfüllten. Nach diesen Ergebnissen tritt bei Frauen die Erkrankung also seltener auf, die Erstdiagnose wird meist in früheren Stadien gestellt und ihre Überlebenschancen sind gegenüber Männern unabhängig vom Krankheitsstadium besser (Catovsky et al. 1989).

Der prognostische Unterschied zwischen Frauen und Männern wird auch in den Ergebnissen anderer Autoren deutlich (Lee et al. 1987, Mandelli et al. 1987, Juliusson et al. 1990, French Cooperative Group 1990, Jaksic et al. 1991).

Aber auch gegensätzliche Beobachtungen bei der Untersuchung des Geschlechts als Prognosefaktor sind beschreiben. So konnte sich der Prognosefaktor Geschlecht in mehreren Studien nicht bestätigen (Boggs et al. 1966, Coeur et al. 1970, Philipps et al. 1977, Pines et al. 1987, Geisler et al. 1986, Oscier et al. 1990, Vallespi et al. 1991, Molica et al. 1991).

Auch Rai et al. beobachteten nur eine Tendenz bei weiblichen Patienten zu einem längeren Überleben. Diese Analyse konnte keine signifikanten Unterschiede der Überlebenskurven von Männern und Frauen feststellen (Rai et al. 1975).

Untersuchungen hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens wurden 1995 und 1999 von Hallek et al. angestellt. Der Faktor Geschlecht hatte in keiner der beiden Studien einen Einfluss auf den Zeitraum bis zur Krankheitsprogression (Hallek et al. 1995 und 1999).

Diese Ergebnisse entsprechen denen der hier durchgeführten Analyse, in der ebenfalls kein signifikanter Unterschied im progressionsfreien Überleben zwischen Männern und Frauen nachgewiesen werden konnte.

Hinsichtlich der Verteilung anderer Parameter unter Männern und Frauen wurde von Galton et al. ein Zusammenhang zwischen stabileren Leukozytenzahlen und dem weiblichen Geschlecht beschrieben. Dieser Zusammenhang war in seiner Studie mit einem längeren Überleben assoziiert (Galton et al. 1966).

Paolino et al. hingegen beobachteten bei einer Mehrzahl der von CLL betroffenen Frauen keine Lymphknoten- und Leberbeteiligung (Paolino et al. 1984). Lymphknotenvergrößerungen bei Frauen zeigten sich in der Studie von Zippin et al. als signifikanter Prognosefaktor, bei Männern hingegen als nicht signifikant (Zippin et al. 1973)

### 5.7.3 Allgemeinzustand, B-Symptomatik und Infektionen

Wie für Patienten im Stadium Binet A zu erwarten war, zeigen sich Beeinträchtigungen des Allgemeinzustandes, auftretende B-Symptomatik und Infektionen bei den hier untersuchten Patienten nur in geringer Zahl. Weder für den Faktor Allgemeinzustand, noch für B-Symptomatik und Infektionen konnte in diesem frühen Krankheitsstadium eine signifikante Aussagekraft nachgewiesen werden. Hier muss auch darauf hingewiesen werden, dass die Fallzahlen der betroffenen Patienten zu gering für eine sichere Aussage waren. Infektionen waren nur bei drei Patienten, die alle in den Niedrigrisikoarm stratifiziert worden waren aufgetreten, so dass von einer Überlebensanalyse abgesehen wurde. Hinsichtlich der Häufigkeit einer Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes liegt der Schwerpunkt mit 19 betroffenen Patienten im Hochrisikoarm. Prozentual waren in beiden Risikogruppen nur wenige Patienten betroffen (8,9% im Niedrigrisikoarm vs. 4,7% im Hochrisikoarm). Eine anteilmäßig gleichmäßige Verteilung zeigte sich in den Risikogruppen für den Faktor B-Symptomatik, von dem insgesamt 20 Patienten betroffen waren. (8,4% im Hochrisikoarm vs. 9,1% im Niedrigrisikoarm).

Analysen bezüglich der prognostischen Aussagekraft des Allgemeinzustandes nach ECOG Kriterien wurden von Hallek et al. für frühe Stadien der CLL durchgeführt. Hier erwies sich der Allgemeinzustand als Prognosefaktor im Gegensatz zu dieser Arbeit hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens als signifikant. Dies betraf jedoch nur die univariate Analyse. In der multiplen Regressionsanalyse nach Cox bestätigte sich die Signifikanz nicht (Hallek et al. 1999).

In anderen Studien wurde zur Beurteilung des Allgemeinzustandes häufig der Karnofsky Index eingesetzt, eine 100 Punkte Skala, die zur Beurteilung ähnliche Kriterien wie die der Eastern Cooperative Oncology Group benutzt. Eine Einschränkung des Allgemeinzustandes, beurteilt durch den Karnofsky Index, zeigte sich mehrfach als Kriterium für eine frühere Krankheitsprogression (French Cooperative Group 1990; Hallek et al. 1995).

Der Einfluss von Krankheitssymptomen auf das Überleben wurde bereits von Boggs et al. beschrieben. Bei Krankheitssymptomen zeigte sich signifikant häufiger ein Überleben von weniger als fünf Jahren. Die Definition von Krankheitssymptomen war hier jedoch weit gefasst: Sie umfassten von Müdigkeitsgefühl, über Infektionen und vergrößerte Lymphknoten alle Symptome mit denen der Patient beim Arzt vorstellig wurde. Zusätzlich erfolgte keine Unterscheidung des Krankheitsstadiums (Boggs et al. 1966).

Der Einfluss von Symptomen im Sinne einer B-Symptomatik (Nachtschweiß, Fieber und Gewichtsabnahme von mehr als 10% des Körpergewichtes innerhalb von 3 Monaten) auf die Krankheitsprogression zeigte sich in dieser Arbeit als nicht signifikant. Entsprechend diesem Ergebnis sind die von Hallek et al. gemachten Untersuchungen zu nennen, bei denen sich für B-Symptome auch kein signifikantes Ergebnis zeigte (Hallek et al. 1995).

Demgegenüber stehen die Ergebnisse der French Cooperative Group, die bei Patienten im Stadium Binet A eine signifikant höhere Progressionsrate in höhere Binetstadien beobachteten, wenn sie B-Symptome angaben (French Cooperative Group 1990). Unterstützt wird dieses Ergebnis von Lee et al, der jedoch nur für einen Teilaspekt der B-Symptomatik, nämlich den Gewichtsverlust, signifikante Ergebnisse hinsichtlich des Überlebens beschreibt (Lee et al. 1987).

Auch Vallespi et al. beschreiben den Unterschied zwischen Patienten mit klinischen Symptomen (mittlere Überlebenszeit 42 Monate) und denen ohne klinische Symptomatik (mittlere Überlebenszeit 154 Monate) als signifikant (Vallespi et al. 1990).

Infektionen, vor allem bakterieller und viraler Genese, die in höheren Krankheitsstadien wesentlich über die Prognose der Patienten entscheiden und häufig sogar Todesursache sind, treten im Stadium Binet A mit geringer Inzidenz auf (Dighiero et al. 1991).

Ebenso wurde in dieser Arbeit wegen der geringen Fallzahl der Einfluss des Auftretens von Infektionen nicht hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens untersucht.

Einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Infektionen und dem Krankheitsverlauf beschreibt die French Cooperative Group. In einer Studie zeigten sich im Zusammenhang mit Infektionen bei Patienten im Stadium Binet A signifikant häufiger Todesfälle als bei Patienten die im Verlauf keine Infektion erlitten. Hinsichtlich der Krankheitsprogression zeigte sich der Faktor Infektion jedoch nicht als statistisch aussagekräftig (French Cooperative Group 1990).

#### 5.7.4 Lymphadenopathie

Das Auftreten von Lymphknotenvergrößerungen stellt eine der häufigsten klinischen Manifestationen der CLL dar. Die Bedeutung dieses Faktors gilt als anerkannt, woraus auch die Einbeziehung der Anzahl der betroffenen Lymphknotenregionen in die gängigen Klassifikationssysteme resultiert (Rai et al. 1975, Binet et al. 1981 a).

In dieser Arbeit wird die Bedeutung des Auftretens einer Lymphadenopathie und im Speziellen die Bedeutung der am häufigsten befallenen Regionen im Stadium Binet A analysiert. Für das Merkmal Lymphadenopathie in der Aufnahmenuntersuchung zeigte sich in der univariaten Analyse ein signifikantes Ergebnis. Auch der Befall der Zervikalregion und der Axilla erwies sich hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens als signifikant, was für die inguinale Region nicht der Fall war.

Die heute gängigen Klassifikationssysteme nach Binet und Rai verwenden beide zur Einschätzung der Prognose der Patienten neben hämatologischen Parametern, wie Blutlymphozytose, Hämoglobinwert und Thrombozytenzahlen auch das Auftreten von Lymphknotenvergrößerungen. Im Klassifikationssystem nach Rai wird die Lymphadenopathie zur „intermediate risk“ Gruppe gezählt (Rai Stadium I). Während das mittlere Überleben von Patienten mit ausschließlicher Blutlymphozytose mit über 15 Jahren angegeben wird, sinkt es bei Auftreten von Lymphknotenvergrößerungen auf 9 Jahre (Montserrat et al. 1993, Rai et al. 1975).

Auch das Binetsystem berücksichtigt Lymphknotenmanifestationen, wobei hier differenzierter auf die Anzahl der betroffenen Regionen eingegangen wird. Als Regionen des lymphatischen Gewebes werden neben der zervikalen, axillären und inguinalen Region auch Leber- und Milzvergrößerungen miteinbezogen. Ob der Lymphknotenbefall ein- oder beidseitig auftritt, wird nicht mitberücksichtigt (Binet et al. 1981a).

Das Stadium Binet A wird so durch eine Blutlymphozytose definiert mit oder ohne Lymphknotenmanifestationen. Bei Lymphknotenbefall dürfen in diesem Stadium jedoch weniger als drei der oben genannten Regionen befallen sein. Für das so definierte Stadium Binet A wird eine mittlere Überlebenszeit von 12 Jahren angegeben, die bei mehr als drei befallenen Regionen (Binet B) bereits auf 5 Jahre absinkt (Binet et al. 1981a; Montserrat et al. 1993). Dieser Einfluss der Anzahl der befallenen Regionen auf das Überleben wird auch in einer Untersuchung von Vallespi et al. bestätigt: Das mittlere Überleben der Patienten mit keiner oder einer befallenen Region betrug hier 91 Monate, das der Patienten mit zwei bis drei befallenen Regionen dagegen nur 43 Monate. Dieser Unterschied erwies sich im statistischen Test als signifikant (Vallespi et al. 1990).

Die Auswirkung des Lymphknotenbefalls auf die Prognose zeigte sich auch in anderen Studien (Lee et al. 1987, Levis et al. 1991).

Auch bei isolierter Betrachtung des Stadiums Binet A bestätigte sich die Bedeutung des Faktors Lymphadenopathie. So zeigte sich in der Studie der French Cooperative Group über Patienten des Stadiums Binet A eine signifikant häufigere Progression der Patienten in höhere Binetstadien, die in das Stadium Rai I subklassifiziert wurden im Gegensatz zu der Gruppe, die als Merkmal nur die Blutlymphozytose aufwies (Rai 0). Auf der Basis dieser Untersuchung erfolgte die Vorstellung der Unterteilung des Stadiums Binet A in die zwei Gruppen A-1 und A-2 (s. Kapitel 5.1.1). Für die Gruppe A-2, die das Kriterium Lymphadenopathie aufweist wurde eine signifikant kürzere Überlebenszeit ermittelt als für die Gruppe A-1, die das Merkmal nicht aufweist (French Cooperative Group 1990).



Eine gegensätzliche Beobachtung wurde von Boggs et al. gemacht. Bei den von ihm untersuchten 130 Patienten wirkte sich das Auftreten einer Lymphadenopathie nicht auf die Fünfjahresüberlebensrate der Patienten aus (Boggs et al. 1966). Auch Mandelli et al. führten einen isolierten Vergleich des Stadiums Rai 0 und Rai I durch. Auch hier zeigte sich kein signifikantes Ergebnis hinsichtlich des Überlebens (Mandelli et al. 1987).

Analysen hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens wurden von Hallek et al. durchgeführt. In ihrer Studie zeigte sich für die Patientengruppe, des Stadiums Binet A, die nicht die Kriterien der Smouldering CLL erfüllte eine signifikante Verkürzung des progressionsfreien Überlebens durch Lymphknotenvergrößerungen (Hallek et al. 1999).

Die Bedeutung des Befalls spezieller Regionen zeigt sich in der Studie der French Cooperative Group. Hier erwies sich der Befall zervikaler Lymphknoten für das Progressionsrisiko als nicht signifikant, wohingegen das Risiko für eine Krankheitsprogression in höhere Binet Stadien bei axillärem und inguinalem Lymphknotenbefall signifikant anstieg (French Cooperative Group 1990).

Binet et al. hingegen heben besonders die Bedeutung der inguinalen Lymphadenopathie, neben einer Hepatomegalie als besonders bedeutenden Risikofaktor hervor (Binet et al. 1981a).

In dieser Arbeit zeigten sich dagegen signifikante Unterschiede des progressionsfreien Überlebens für die Risikofaktoren zervikale und axilläre Lymphadenopathie, nicht jedoch für den Faktor inguinale Lymphadenopathie. Da die Ergebnisse bezüglich des Orts der Lymphknotenvergrößerungen in den untersuchten Patientengruppen gegensätzlich sind, liegt nahe, dass die Bedeutung des Lymphknotenbefalls unabhängig von der Lokalisation im Vordergrund steht.

#### 5.7.5 Vergrößerungen von Leber und Milz

##### *Hepatomegalie*

Eine Hepatomegalie in der klinischen Untersuchung zeigte sich bei 8 Patienten dieser Analyse. Die Analyse der Auswirkung dieses Merkmals auf das progressionsfreie Überleben erwies sich als nicht signifikant. Durch die Untersuchung mit bildgebenden Verfahren (Sonographie und Computertomographie) erweiterte sich die Zahl der betroffenen Patienten auf 31. Auswirkungen auf eine mögliche Krankheitsprogression zeigten sich jedoch auch hier nicht.

Diesem Ergebnis entgegen stehen zahlreiche Studien. Bereits 1966 beschreiben Boggs et al. bei den dort untersuchten 130 Patienten signifikante Auswirkungen einer auftretenden Hepatomegalie auf die Fünf-Jahres-Überlebensrate (Boggs et al. 1966).

Den Bedeutung der Auswirkungen einer diagnostizierten Hepatomegalie auf den Krankheitsverlauf bestätigen auch andere Autoren (Binet et al. 1975, Lee et al. 1987,

Mandelli et al. 1978; Orfao et al. 1989; Pangalis et al. 1984; Pines et al. 1987; Rozman et al. 1984, Vallespi et al. 1990)

Mandelli beschrieb eine isolierte Hepatomegalie als signifikanten Prädiktor, der sich sowohl in der univariaten Analyse, wie auch in der multivariaten Analyse als einer von sechs Faktoren erwies, die Auswirkungen auf das Überleben der Patienten hatten. Auf dieser Basis erfolgte die Einbeziehung des Merkmals Hepatomegalie in sein Klassifikationssystem (Mandelli et al. 1987).

Einige Autoren geben auch einen Zusammenhang zwischen Alter und Hepatomegalie an: Mandelli et al. ermittelten eine erhöhte Inzidenz von Hepatomegalie im Alter zwischen 50 und 60 Jahren und forderten die Durchführung von Leberbiopsien um nicht CLL assoziierte Lebervergrößerungen ausschließen zu können (Mandelli et al. 1987).

Auch De Rossi et al. bewerten die Hepatomegalie als Risikofaktore. In ihrer Studie zeigt sich eine Altersabhängigkeit des Faktors: Während eine Hepatomegalie bei über 50 jährigen einen signifikanten Risikofaktor darstellt, verliert er bei Patienten, die unter dieser Altersgrenze liegen, seine Signifikanz (De Rossi et al. 1989).

In einer Untersuchung, die das progressionsfreie Überleben der Patienten als Endpunkt hatte, erwies sich das Merkmal in der univariaten Analyse als signifikant, nicht jedoch in der multiplen Regressionsanalyse (Hallek et al. 1999).

Den Ergebnissen dieser Arbeit entsprechende Erkenntnisse wurden 1990 von der French Cooperative Group gemacht. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Progressionsrisiko von Patienten im Stadium Binet A bezüglich des Merkmals Hepatomegalie.

### *Splenomegalie*

Die Ergebnisse dieser Arbeit für das Merkmal Splenomegalie sind denen der Hepatomegalie sehr ähnlich: In der klinischen Untersuchung zeigte sich bei 11 Patienten in der Aufnahmeuntersuchung eine Splenomegalie. Durch die zusätzliche Untersuchung mit bildgebenden Verfahren stieg diese Zahl sogar auf 79 Patienten an.

Eine signifikante Auswirkung auf das progressionsfreie Überleben zeigte sich jedoch weder durch die klinische Diagnose noch durch Bildgebung.

Splenomegalie wurde von Rai et al. als eine Progression der Lymphadenopathie beschrieben, eine Hypothese, die durch die schrittweise Zunahme der Mortalität mit Zunahme des klinischen Rai Stadiums begründet wurde (Rai et al. 1975)

Auch andere Autoren beschrieben die Auswirkungen einer Splenomegalie auf das Überleben der CLL Patienten als signifikant (Boggs et al. 1966, French Cooperative Group 1990; Lee 1987 et al., Paolino et al. 1984, Mandelli et al. 1987; Paolino et al. 1984; Vallespi et al. 1990).

Bereits 1976 wurde jedoch von Damehek eine Form der isolierten Splenomegalie ohne zusätzliche Leber- oder Lymphknotenvergrößerungen beschrieben. Diese Zahl der rein „splenischen“ Fälle wird mit einer Häufigkeit von 20 % der Patienten mit tastbarer Milz angegeben und korreliert mit einer guten Prognose (Dameshek et al. 1967, Skinnider et al. 1982). So definierten Skinnider et al basierend auf diesen Erkenntnissen ein Klassifikationssystem entsprechend dem von Rai in dem aber ein gesondertes Stadium ausschließlich für Milzbefall definiert war (Skinnider et al. 1982).

In vielen Studien konnte jedoch kein Unterschied der Überlebenszeit zwischen Patienten mit ausschließliche Milzvergrößerung und Patienten mit einer Kombination aus Milz- und Lymphknotenvergrößerungen ermittelt werden (Binet et al. 1981, Geissler et al. 1981, Paolino et al. 1984) .

Auch Binet beschreibt die rein splenischen Formen der CLL neben denen mit ausschließlicher Blut- und Knochenmarkslymphozytose als Formen mit guter Prognose. In seinen retrospektiven Langzeitstudien bestätigte sich der Unterschied zwischen den Formen reinen Milzbefalls und denen mit einer zusätzlichen Lymphadenopathie jedoch nicht (Binet et al. 1981).

Keine unabhängige prognostische Bedeutung der Splenomegalie ergaben die Studien von Lee et al. und Rozman et al. (Lee et al. 1987, Rozman et al. 1984).

Korrelationen des Faktors Splenomegalie mit anderen Merkmalen sind von Paolino beschrieben: So fand er eine signifikante Korrelation der Splenomegalie mit einem niedrigeren Hämoglobinspiegel, mit erhöhten Leukozytenzahlen und einer Thrombozytopenie von  $< 100 \text{ G/l}$ . Geschlecht und Alter hatten keinen Einfluss auf das Auftreten des Faktors Splenomegalie (Paolino et al. 1984).

Zusätzlich zu oben Genanntem wurde in dieser Arbeit das Merkmal „Organomegalie“, d.h. das Auftreten von Leber und/oder Milzvergrößerungen analysiert.

Eine klinische diagnostizierte Organvergrößerung zeigte sich bei 18 Patienten. Die Diagnose erfolgte in 87 Fällen durch Bildgebung. In beiden Fällen zeigte sich die Auswirkung der Organomegalie auf das progressionsfreie Überleben als nicht signifikant.

Dieses Ergebnis wird von Mandelli et al. bestätigt. In seiner Studie zeigte sich bei Vergrößerungen beider Organe keine prognostische Bedeutung. Signifikant war jedoch, wenn eines der beiden Organe um mehr als 3 cm unter dem Rippenbogen vergrößert war (Mandelli et al. 1987).

Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse von Dhodapkar et al., bei denen ein signifikanter Unterschied des Stadiums Rai 0 und I gegenüber dem Stadium II mit Organvergrößerungen festgestellt werden konnte (Dhodapkar et al. 1993).

An den Ergebnissen dieser Arbeit ist erkenntlich, dass sowohl bei der Diagnose der Hepato- als auch bei der der Splenomegalie große Unterschiede zwischen der klinischen und der

bildgebenden Diagnostik bestehen. Bemerkenswert scheint in diesem Zusammenhang jedoch, dass auch durch das zusätzliche Verfahren der Bildgebung keine weiteren prognostischen Informationen dazu gewonnen werden können. Auch bei der deutlich höheren Anzahl der Betroffenen, die durch Bildgebung diagnostiziert werden konnten, zeigt sich hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens kein signifikanter Unterschied im Vergleich zu der Gruppe, die keine Hepato- oder Splenomegalie aufweisen. Bildgebende Verfahren haben nach den Ergebnissen dieser Arbeit keine Bedeutung bei der initialen Prognoseabschätzung. Ihre Bedeutung als Remissionskriterium ist jedoch unbestreitbar.

## 5.8 Hämatologische Parameter

### 5.8.1 Hämoglobinwert

In den verwendeten Klassifikationssystemen gilt Anämie als ein sicherer Hinweis auf eine schlechte Prognose. Eine Anämie mit Hämoglobinwerten von weniger als 11 g/dl (Rai IV) bzw. 10 g/dl (Binet C) gilt als Zeichen einer fortgeschrittenen Erkrankung. So wird für das Stadium Binet C, definiert durch die oben genannte Anämie und/oder eine Thrombozytopenie von weniger als 100 G/l, nur noch eine mittlere Überlebenszeit von 2 Jahren angegeben (Binet et al. 1981 a).

Die prognostische Aussagekraft eines Abfalls des Hämoglobins auf unter 10 g/l ist mehrfach bestätigt (Binet et al. 1981 a, Catovsky et al. 1989, Dameshek et al. 1967, Mandelli et al. 1987, Rozman et al. 1984, Vallespi et al. 1990).

Die Frage, ob der Hämoglobinspiegel zwischen 10 g/dl und Normwerten auch im Stadium Binet A zusätzliche Informationen zur Prognose der Patienten hinzufügt, wurde in dieser Arbeit behandelt: Die univariate Analyse ergab jedoch für beide angenommenen Grenzwerte (12g/dl und 14 g/dl) keine signifikanten Ergebnisse in Bezug auf das progressionsfreie Überleben.

Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zu den bisherigen Erkenntnissen. So beschreibt die French Cooperative Group bei den Patienten im Stadium Binet A signifikante Unterschiede der Überlebensraten bei der Analyse der Hämoglobinabstufungen weniger als 12 g/dl, 12 bis 16 g/dl und mehr als 16 g/dl (French Cooperative Group 1990). Auch bei anders gewählten Abstufungen des Hämoglobinspiegels über 10 g/dl ergaben sich signifikante Ergebnisse (Lee et al. 1987, Mandelli et al. 1987; Vallespi et al. 1990).

In einer Studie von Molica et al. an 84 Patienten im Stadium Binet A zeigte sich in der Gruppe, die im Verlauf progredient wurde mit 12,8 g/dl ein signifikant niedrigerer Hämoglobinspiegel als in der Gruppe mit stabilem Krankheitsverlauf (13,8 g/dl) (Molica et al. 1991).

In der Analyse des progressionsfreien Überlebens von Hallek et al. ergab sich für den Hämoglobingrenzwert von 14 g/l ein gerade noch signifikantes Ergebnis (Hallek et al. 1991).

Neben der Form der nicht- hämolytischen Anämie wurden auch Anämien autoimmuner Genese auf ihre prognostische Aussagekraft hin untersucht. Die Ergebnisse waren jedoch widersprüchlich. Mehrfach konnte keine prognostische Aussagekraft ermittelt werden (Coeur et al. 1970, Hansen et al. 1973, Philipps et al. 1977, Geissler et al. 1981). Mandelli et al. fanden dagegen eine signifikante Korrelation mit einer schlechten Prognose (Mandelli et al. 1987). Diese Verschlechterung fand in einer weiteren Analyse an derselben Patientengruppe jedoch nur statt, wenn neben einem positiv nachgewiesenem Coombstest auch eine manifeste Anämie vorlag (De Rossi et al. 1988). Eine Analyse der Anämie mit positivem Coombs Test wurde in dieser Arbeit nicht durchgeführt, da sie ein Ausschlusskriterium für die CLL 1 Studie darstellte.

#### 5.8.2 Lymphozytose im peripheren Blut

Die bei der CLL auftretende Blutlymphozytose bedingt die Bezeichnung der Krankheit als Leukämie. Die Krankheit ist charakterisiert durch einen mehr oder weniger starken Anstieg der Lymphozyten. Die Leukozytenzahlen der Patienten unterliegen jedoch einer starken Schwankungsbreite, die von normalen Werten bis zu starken Erhöhungen auf über 100 G/l variieren können.

Der Einfluss stark erhöhter Lymphozytenzahlen auf die Krankheitsprognose ist vielfach beschrieben (Boggs et al. 1966, Baccarani et al. 1982, Rozman et al. 1984, Lee et al. 1987, Mandelli et al. 1987, De Rossi et al. 1989, Fr. Coop. Group 1990, Molica et al. 1991, Montserrat et al. 1991, Rozman et al. 1995).

In dieser Arbeit erfolgte die univariate Analyse des Prognosefaktors Lymphozytose für mehrere Grenzwerte. Sowohl für den Grenzwert 20 G/l als auch für die Grenzwerte 28 G/l und 43 G/l zeigten sich signifikante Unterschiede im progressionsfreien Überleben der Patienten, die jeweils unter bzw. über dem entsprechenden Grenzwert lagen.

Bedeutsam erscheint, dass die Anzahl der stark erhöhten Leukozytenzahlen in der untersuchten Patientengruppe gering ausfiel, sodass nur noch 22 Patienten (9,2%) einen Wert von über 43 G/l hatten. Diese Tatsache beruht auf der ausschließlichen Untersuchung von Patienten im Stadium Binet A und stimmt mit den Beobachtungen von Baccarani et al. überein, die eine zunehmende Anzahl erhöhter Lymphozytenzahlen in höheren Rai Stadien beschreiben (Baccarani et al. 1982).

Neben der Korrelation der Lymphozytenzahlen mit den Krankheitsstadien der gängigen Klassifikationssysteme soll der Einfluss erhöhter Lymphozytenzahlen auf das individuelle Progressionsrisiko in früheren Stadien eingegangen werden. So wurden die Lymphozytenzahlen neben den gängigen Kriterien des Stadiums Binet A mehrfach zur Differenzierung indolenter und aggressiver Krankheitsverläufe hinzugezogen. So beinhaltet die Definition der Smouldering CLL von Montserrat et al. auch einen Lymphozytenwert im peripheren Blut, der 30 G/l nicht überschreiten darf (Montserrat et al. 1988).

Auch die French Cooperative Group führt basierend auf ihren Ergebnissen eine Untergliederung des Stadiums Binet A in A-1 und A-2 (Kapitel 5.1.1) durch, in der ein Lymphozytengrenzwert von 30 G/l mitenthalten ist (French Cooperative Group 1999).

Zu erwähnen sei hier auch noch die Untergliederung des Binetstadiums in A' und A'', bei dessen Unterscheidung als einziger Parameter die Lymphozytenzahlen (Grenzwert 30 G/l) dienen (Huhn et al. 2000).

Hinsichtlich des Grenzwertes für Lymphozyten, mit dem von einer schlechteren Prognose ausgegangen werden kann, sind die Autoren unterschiedlicher Meinung:

Neben dem oben genannten Lymphozytenwert von 30 G/l, beschreibt Bacarani et al einen Wert von 40 G/l als günstige Grenze, ab der von einer niedrigeren Überlebensrate der Patienten ausgegangen werden kann (Baccarani et al. 1982).

Auch Lymphozytenwerte von mehr als 50 G/l (Rozman et al. 1995) und mehr als 60 G/l (Mandelli et al. 1987) sind als signifikante Prognosefaktoren beschrieben.

Dass der Lymphozytenwert mit zunehmender Höhe Einfluss auf das Überleben hat, zeigen Studien, in denen jeweils verschiedene Stufen der Lymphozytenerhöhung untersucht wurden, die signifikante Ergebnisse hatten (French Coop.Group 1990, Lee et al. 1987, Vallespi et al. 1990). Auch bei isolierter Betrachtung des Stadiums Binet A zeigte sich eine positive Korrelation zwischen Lymphozytenzahlen und Krankheitsprogression (French Cooperative Group 1990, Molica et al. 1991).

Die Auswirkungen erhöhter Lymphozytenzahlen auf die Krankheitsprogression spiegelt sich auch in der vorliegenden Arbeit wieder, da bei allen angenommenen Cut- Off- Werten signifikante Ergebnisse im progressionsfreien Überleben ermittelt werden konnten.

Nach Hallek et al. hat eine Erhöhung der Blutlymphozytenwerte auch Einfluss auf den Zeitraum bis zur Krankheitsprogression. Für das Merkmal Lymphozytose im peripheren Blut (Cut- Off:75 G/l) ergaben sich in der univariaten Analyse signifikante Ergebnisse, nicht jedoch in der multiplen Regressionsanalyse (Hallek et al. 1999).

Als Erweiterung der Lymphozytendiagnostik sei auch die Bestimmung der Lymphozytenmorphologie genannt: So zeigte sich immer wieder der Einfluss der verschiedenen morphologischen Varianten auf die Prognose (Montserrat et al. 1993), worauf der Versuch die chronisch lymphatische Leukämie auf der Basis dieser Varianten zu subklassifizieren erfolgte (Bennet et al. 1989, Melo et al. 1986, Orfao et al. 1988). Dieser Weg wurde jedoch aufgrund der Diskrepanzen zwischen den einzelnen Studien wieder verlassen (Montserrat et al. 1993). Einigkeit besteht jedoch in der prognostischen Bedeutung des prozentualen Anteils von großen unreif erscheinenden Lymphozyten (Prolymphozyten): Eine Erhöhung des Anteils dieser Zellen scheint ein mögliches Kriterium für eine schlechte Prognose zu sein (Melo et al. 1987; Montserrat et al. 1993, Vallespi et al. 1991).

Neben der Lymphozyten wirken sich auch die Leukozytenzahlen auf das Überleben der Patienten aus. So zeigte sich, dass die Leukozytenzahlen einen signifikanten Einfluss auf den Krankheitsverlauf haben (Catovsky et al. 1989, Juliusson et al. 1990). Dhodakpar beschreibt auch eine Tendenz zwischen Leukozyten von weniger als 50 G/l und einem besseren Überleben, die jedoch nicht signifikant war. Hier bleibt einschränkend zu erwähnen, dass die Anstiege der Leukozytenzahlen bei der CLL Folge eines Anstiegs der Lymphozytenzahlen darstellen (Dhodakpar et al. 1993). Auch zeigt sich bei der CLL durch diesen Effekt eine Veränderung der Zusammensetzung des weißen Blutbildes. Mit zunehmenden Lymphozytenzahlen kommt es zu einem Abfall der Granulozyten, der auch mehrfach als Prognosefaktor analysiert wurde. Boggs beschrieb unter seinen Patienten einen signifikanten Einfluss der Neutropenie auf die Fünf-Jahres-Überlebensrate (Boggs et al. 1966). Auch Hansen fand bei seinen Patienten eine hohe Anzahl mit erniedrigten Granulozytenwerten, die er in Zusammenhang mit gehäuften Infektionen und damit indirekt mit einer schlechten Prognose brachte (Hansen et al. 1973).

### 5.8.3 Thrombozytopenie

Neben der Anämie gilt auch die Thrombozytopenie als anerkannter Faktor für eine fortgeschrittene Erkrankung und eine schlechte Prognose.

Während die Thrombozytopenie in der Binet Klassifikation keinen obligatorischen Stellenwert einnimmt, sondern im Stadium Binet C nur fakultativ zu der vorhandenen Anämie hinzukommt (Binet et al. 1981 a,b), ist ihr Stellenwert in der Rai Klassifikation im Stadium Rai IV festgehalten (Rai et al. 1975)

Der in beiden Klassifikationen übereinstimmende Grenzwert von 100 G/l wurde auch in vielen anderen Studien als geeignet bestätigt (Boggs et al. 1966, Rozman et al. 1984, Catovsky et al. 1989, Mandelli et al. 1987, Lee et al. 1987, Vallespi et al. 1990).

Hinsichtlich der Bedeutung der Thrombozytenzahlen in frühen Krankheitsstadien – mit Werten von über 100 G/l bis zum Normwert - liegen gegensätzliche Daten vor.

Die Ergebnisse dieser Arbeit, in der ein Abfall der Thrombozytenwerte auf unter 200 G/l als Prognosefaktor analysiert wurde, zeigten sich als nicht signifikant hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens.

Dem gegenüber stehen die Ergebnisse der Studie der French Cooperative Group, die bei ihren Patienten im Stadium Binet A signifikante Unterschiede in den Überlebenszeiten jedoch für einen niedrigeren Thrombozytengrenzwert von 150 G/l feststellte.

Molica et al. konnten hingegen auch keine signifikanten Unterschiede der Thrombozytenzahlen zwischen progredienten und nicht progredienten Patienten nachweisen (Molica et al. 1991).

In einer Studie, die das progressionsfreie Überleben analysierte zeigten sich für einen Grenzwert von 133,5 G/l signifikante Unterschiede in der univariaten Analyse, nicht jedoch in der multiplen Regressionsanalyse (Hallek et al. 1999).

Hinsichtlich der Assoziation mit anderen Faktoren erwies sich die Thrombozytenzahl zwischen älteren und jüngeren Patienten (Grenzwert 50 Jahre) als nicht signifikant unterschiedlich (Montserrat et al. 1991)

Auch in dieser Arbeit zeigte sich keine unterschiedliche Verteilung eines Thrombozytenabfalls in Hoch- und Niedrigrisikogruppe ( 48,9% vs 48,0%).

## 5.9 Serumparameter

Die in dieser Arbeit untersuchten Serumparameter waren die Laktatdehydrogenase (LDH) und die verschiedenen Immunglobuline.

### 5.9.1 Laktatdehydrogenase

Das Enzym Laktatdehydrogenase katalysiert in der Glycolyse die Reduktion von Pyruvat zu Laktat. Eine Erhöhung des Enzyms im Serum ist Indikator für Blut-, Leber- und Muskelerkrankungen sowie für Tumoren. Gerade für die Verlaufsbeobachtung von Non-Hodgkin-Lymphomen hoher Malignität haben sich erhöhte Werte der Laktatdehydrogenase als Prognosekriterium erwiesen. So korrelieren bei diesen Erkrankungen erhöhte Werte sowohl mit einem Versagen der Ersttherapie als auch mit einer ungünstigen Überlebenswahrscheinlichkeit (Huhn et al. 2000). Da auch bei der CLL – zugehörig zu den Non-Hodgkin-Lymphomen niedriger Malignität- eine zum Teil große Tumormasse besteht, die sich in erhöhten Laktatdehydrogenase Werten widerspiegelt, wurde auch ihre Bedeutung für den Verlauf der CLL untersucht.

Die Ergebnisse dieser Arbeit weisen auf einen Zusammenhang zwischen Laktatdehydrogenase Erhöhungen und kürzerem progressionsfreien Überleben im Stadium Binet A hin. Bei einem Grenzwert von 230 U/l zeigten sich in der univariaten Analyse signifikante Ergebnisse.

Auch andere Studien beschreiben die prognostische Bedeutung der Laktatdehydrogenase Werte für die chronisch lymphatische Leukämie (Lee et al. 1987, Döhner et al. 2000): So beschreibt Lee et al. eine starke Korrelation der Laktatdehydrogenase mit dem Überleben der Patienten. Die Laktatdehydrogenase erwies sich in der multivariaten Regressionsanalyse in Kombination mit Harnsäure, alkalischer Phosphatase, externer Lymphadenopathie und dem Alter als starker Prognosefaktor für die Überlebenswahrscheinlichkeit. Hinsichtlich der Größenordnung der Erhöhung wurden die Patienten in dieser Studie anhand der Laktatdehydrogenase Werte in drei Kategorien eingeteilt, nämlich die mit Werten unter 225 U/l, die mit Werten zwischen 226 und 350 U/l und die mit Werten über 350 U/l. Auf diesen Erkenntnissen basiert das prognostische System von Lee et al., in dem die Prognose anhand der Faktoren Alter, alkalische Phosphatase, Harnsäure und Laktatdehydrogenase



eingeschätzt wird. Aus Kombinationen dieser Faktoren erfolgt dann die Einteilung in drei Risikogruppen. In der so definierten Niedrigrisikogruppe wird ein mittleres Überleben von 10 Jahren, in der mittleren von 6 und in der Hochrisikogruppe von 2 Jahren angegeben (Lee et al. 1987).

Im Gegensatz zu diesen Erkenntnissen konnten Vallespi et al bei 146 Patienten keine signifikante Aussagekraft für die LDH in der univariaten Analyse ermitteln (Vallespi et al. 1991).

Hallek et al untersuchten die Auswirkungen erhöhter LDH Werte hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens. Seine Ergebnisse stimmen mit den unseren überein. So zeigten sich erhöhte LDH Werte in der univariaten Analyse als signifikant, nicht jedoch im Cox Regressionsmodell (Hallek et al. 1995 und 1999).

### 5.9.2 Immunglobuline

Immunglobuline sind von B-Zellen gebildete Glycoproteine, die im Serum, Gewebsflüssigkeiten und Körpersekreten vorkommen, und Bedeutung für die humorale Immunität haben. Schon bei Diagnosestellung der CLL sind meist eine oder mehrere Fraktionen der Immunglobuline erniedrigt oder zumindest im unteren Normbereich. Im weiteren Verlauf der Krankheit nimmt dieser Abfall der Immunglobuline zu und wird später in Verbindung mit Infektionen im Antikörpermangelsyndrom klinisch manifest (Huhn et al. 2000). Hinsichtlich der Aussagekraft der Immunglobuline bzw. einzelner Unterfraktionen hinsichtlich des Überlebens der Patienten liegen unterschiedliche Ergebnisse vor.

In unserer Arbeit wurden IgA (Grenzwert 70 mg/dl), IgG (Grenzwert 700 mg/dl) und IgM (Grenzwert 40 mg/dl) in ihrer Auswirkung auf das progressionsfreie Überleben im Stadium Binet A untersucht. Die Ergebnisse waren aber in der univariaten Analyse für IgA und IgM nicht signifikant. Ein signifikantes Ergebnis zeigte sich für die Bedeutung von IgG.

In vielen Studien zeigte sich kein Zusammenhang zwischen einem Abfall der Immunglobulinwerte und dem Krankheitsverlauf (Mandelli et al. 1987, Lee et al. 1987, Orfao et al. 1989, Oscie et al. 1990).

Demgegenüber steht die Untersuchung von Rozman et al., in der eine Korrelation zwischen Erniedrigung der IgG und der IgA, nicht jedoch der IgM mit der Krankheitsprogression und dem Überleben besteht (Rozman et al. 1988). Hinsichtlich der IgG bestätigt unsere Arbeit diese Ergebnisse. In der multivariaten Analyse erwies sich jedoch nur der IgA Spiegel als signifikanter Faktor.

Demgegenüber werden in einer Studie von Jaksic et al. an 256 Patienten alle Serumimmunglobuline als unabhängige Prognosefaktoren beschrieben (Jaksic et al. 1991).

Die Immunglobuline wurden auch hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens untersucht. So zeigte sich in den Ergebnissen von Hallek et al. bei Patienten im Stadium Binet A ein signifikanter Zusammenhang zwischen IgA (Cut Off: 40 mg/dl), IgG (Cut Off: 635 mg/dl) und

IgM (Cut Off: 37 mg/dl) Erniedrigungen und dem progressionsfreien Überleben in der univariaten Analyse. Dies galt jedoch nicht in der multiplen Regressionsanalyse (Hallek et al. 1999).

#### 5.10 Andere Prognosefaktoren

Viele Faktoren wurden in den letzten Jahren auf ihre Bedeutung hinsichtlich der Prognose der CLL untersucht. Auf die in dieser Arbeit nicht untersuchten Parameter soll im Folgenden eingegangen werden:

Vielfach wurde das Nicht- Ansprechen auf die Therapie als Faktor beschrieben. So gilt ein schlechtes Ansprechen auf die Ersttherapie als bedeutender Faktor für die Prognose beschrieben (Geissler et al. 1989, Jaksic et al. 1991, Montserrat et al. 1993, Zwiebel et al. 1993). Auch die Dauer zwischen Erstdiagnose und Therapiebeginn wird als Einflussgröße auf die Prognose diskutiert (Molica et al. 1989).

Eine zunehmende Bedeutung bezüglich der Einschätzung der individuellen Prognose der Patienten hat in den letzten Jahren die Analyse der Zytogenetik erhalten (Dighiero et al. 1991, Döhner et al. 2000, Juliusson et al. 1990). Durch die Fluoreszenz-in-situ Hybridisierung ist es möglich genetische Aberrationen nicht nur an sich teilenden Zellen, sondern auch an Zellkernen in der Interphase nachzuweisen. Zytogenetische Aberrationen zeigen sich mit dieser Methode in über 80% der Fälle d.h. doppelt so häufig als mit der konventionellen zytogenetischen Untersuchung. Der genaue Zusammenhang zwischen Abberation und molekularem Korrelat ist unbekannt (Döhner et al. 2000). Hinsichtlich der Überlebenszeit ergibt sich für Patienten mit normalem Karyotyp eine bessere Prognose im Gegensatz zu denen, bei denen Aberrationen nachzuweisen sind. Bei Auftreten von Aberrationen sind einfache Abnormalitäten prognostisch günstiger als komplexe (Dighiero et al. 1991). Auch die Phase des Zellzyklus zeigte sich in einer Studie als aussagekräftiger Prognosefaktor. So zeigte sich in einer Studie von Juliusson et al. ein hoher Anteil von Zellen mit chromosomalen Aberrationen in der Metaphase assoziiert mit einer kürzeren Überlebenszeit (Juliusson et al. 1990). Die am häufigsten auftretende Aberration ist die 13q Deletion, gefolgt von der 11q Deletion und der Trisomie 12. Ferner treten Deletionen von 17p und 6q auf. Die kürzesten Überlebenszeiten wurden bei Patienten mit 17p und 11q Deletion, die längsten Überlebenszeiten bei Patienten mit 13q Deletion beobachtet. Diese Beobachtungen gelten insbesondere auch für Patienten im Stadium Binet A, in dem signifikant weniger Patienten mit 17p oder 11q Deletion gefunden werden. Darüberhinaus zeigen die oben genannten Aberrationen auch signifikanten Einfluß auf das therapiefreie Intervall. So zeigte sich dieses Intervall am kürzesten für die Patienten mit 17p und 11q Deletionen im Gegensatz zu den Patienten mit 12q Trisomie oder normalen Karyotyp (Döhner et al. 2000).

Eine wichtige Rolle zur Einschätzung des Krankheitsverlaufs einer chronisch lymphatischen Leukämie spielen heutzutage auch der IgVH Mutationsstatus der Zellen und das Ausmaß der CD 38 und ZAP 70 Expression.

Ursprünglich wurden die Tumorzellen der B-CLL für Zellen gehalten, die noch keinen Antigenkontakt hatten. Neuere Daten weisen jedoch daraufhin, dass in ungefähr der Hälfte der Fälle, die Ursprungszellen Gedächtnis- B-Zellen, die bereits Antigenkontakt hatten, darstellen. Diese Schlussfolgerungen basieren auf der Tatsache, dass in vielen Fällen eine signifikante Anzahl von somatischen Mutationen der Gene der variablen Region der schweren Kette der Immunglobuline (IgVH Gene) vorliegt. Auf der Grundlage dieser Untersuchungen, wird heute von zwei molekulargenetisch unterschiedlichen Subtypen der CLL ausgegangen: Die Gruppe mit den unmutierten IgVh Genen und die mit den mutierten IgVH Genen. Im Gegensatz zu der CLL mit unmutierten IgVH hat die CLL mit mutierten Genen eine signifikant bessere Prognose (Caligaris-Cappio F. et al. 2004; Damle N et al. 1999; Scielzo C. et al. 2006). In einer Studie an 84 Patienten zeigten sich unmutierte IgVH Gene signifikant häufiger in fortgeschrittenen Krankheitsstadien und wiesen eine deutlich schlechtere Prognose hinsichtlich der Krankheitsprogression und des Gesamtüberlebens auf (Medianes Überleben der unmutierten Variante von 117 Monaten im Vergleich zu 293 Monaten in der Gruppe mit der mutierten Genform). Auch bei Patienten im Krankheitsstadium Binet A zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Überlebenszeit (95 Monate für die mutierte gegenüber 293 Monaten für die unmutierte Form) (Hamblin et al. 1999).

Da die Analyse des IgVH Mutationsstatus nur kostspielig in Speziallabors durchgeführt werden kann, scheint von großer Bedeutung, daß der IgVH Genstatus mit dem Ausmaß der Expression von ZAP-70 und CD 38 korreliert (Damle et al., 1999; Weistner et al., 2005).

Die ZAP-70 Thyrosinkinase spielt eine wichtige Rolle für die Signaltransduktion von T-Lymphozyten. Ursprünglich wurde vermutet, dass das Enzym ausschließlich von T-Lymphozyten und natürlichen Killerzellen exprimiert wird. Im Rahmen von Genanalysen zeigte sich die Expression jedoch als nicht so spezifisch wie angenommen. Auch Tumorzellen der B-CLL können ZAP-70 exprimieren. Diese Expression korreliert in engem Maße mit der Gruppe der Patienten, die unmutierte IgVH Gene aufweisen und damit eine schlechtere Krankheitsprognose haben (Crespo et al. 2002; Orchard et al. 2004; Rassenti et al. 2004; Scielzo et al., 2006 ; Weistner 2006). Die Expression von ZAP-70 zeigt sich auch als eigenständiger Prognosefaktor für den Krankheitsverlauf. So weisen ZAP-70 positive Patienten eine signifikant kürzere Überlebenszeit, als ZAP-70 negative Patienten auf (Orchard et al. 2004).

Auch das CD 38 Antigen wurde ursprünglich als Antigen der T-Zelldifferenzierung zugeordnet. Es zeigte sich jedoch, dass die Expression von CD 38 nicht auf die T- Zell-Reihe beschränkt ist, sondern auch auf verschiedenen anderen hämatopoetischen und nicht-hämatopoetischen Geweben stattfindet. Das Ausmaß der Expressierung in hämatopoetischen Gewebe hängt vom Aktivierungs- und Differenzierungsgrad ab. Die genaue Funktion dieser Expression auf der B-Zelle ist unbekannt. Bei Patienten, die an CLL erkrankt sind gilt die

vermehrte Expression dieses Antigens als Prädiktor für einen aggressiven Krankheitsverlauf. (Damle et al. 1999).

So zeigt sich bei Patienten, die auf mehr als 20% ihrer Tumorzellen CD 38 exprimieren eine signifikant kürzere Überlebenszeit. Diese Patientengruppe mit schnellerem Progress und kürzerer Überlebenszeit lässt sich auch in frühen Krankheitsstadien (Rai 0-II) identifizieren. (Ibrahim et al. 2001).

Zum Ausmaß der Korrelation dieses Parameters mit dem IgVH Mutationsstatus existieren unterschiedliche Ansichten. So weisen die meisten Autoren auf eine enge Korrelation der Parameter hin. So zeigen sich bei Patienten mit der unmutierten Variante höhere Raten an CD 38 Expression, als in der Gruppe mit mutierten IgVH Genen (Damle 1999).

Es gibt jedoch Hinweise darauf, daß die Expression von CD 38 nicht in jedem Falle mit dem IgVH Status korreliert, sondern auch als unabhängiger Prognosefaktor genutzt werden kann (Wiestner et al. 2005; Hamblin et al. 2000; Hamblin et al. 2002).

Ferner wurde lösliches CD 23 mehrfach in seiner Aussage auf die Prognose diskutiert: Das CD 23 Antigen ist ein transmembranes Glycoprotein, das neben vielfältigen Funktionen als Immunglobulin E Rezeptor mit niedriger Affinität dient. Zwei Isoformen dieses Antigens sind bekannt, wobei ein Anstieg der Typ B Expression bei der CLL mit einer vermehrten Zellproliferation assoziiert ist (Fournier et al. 1995). Durch proteolytische Prozesse entstehen lösliche CD 23 Fragmente (sCD23) im Blut. Die Bedeutung eines Anstiegs dieser löslichen Form wurde mehrfach diskutiert (Reinisch et al. 1994, Vinante et al. 1995, Sarfati et al. 1996). Es zeigte sich eine Verkürzung des Überlebens bei erhöhten Werten. sCD23 hatte auch Auswirkungen auf den Krankheitsprogress im Stadium Binet A: Eine Verdopplung der Werte im Beobachtungszeitraum führte zu einem 3,2-fach erhöhten Risiko an der CLL zu versterben (Sarfati et al. 1996). Knauf et al. schlugen auf der Basis seiner Ergebnisse bei Patienten im Stadium Binet A vor, sCD23 zur Einschätzung des Risikoprofils der Patienten hinzuzuziehen. Die von ihnen auch untersuchte Komponente sCD25 hingegen zeigte im Cox Regressionsmodell keine signifikanten Ergebnisse (Knauf et al. 1997).

Eine wichtige Rolle im Zusammenhang mit der Immunantwort spielt auch das lösliche intrazelluläre Adhäsionsmolekül-1 (ICAM-1). Auch von diesem Molekül existiert eine lösliche Form im Serum, die sowohl bei inflammatorischen als auch malignen Prozessen erhöht ist. Bei der CLL scheint der s-ICAM Spiegel mit der Tumormasse und dem Überleben zu korrelieren (Christiansen et al. 1994, Molica et al. 1995). In einer Studie von Molica et al. zeigte sich bei 115 Patienten, dass erhöhte s-ICAM Spiegel im Stadium B ein kürzeres Überleben voraussagen und im Stadium A einen Hinweis auf einen schnelleren Progress geben (Molica et al. 1995).

Auch Zytokine spielen beim Krankheitsverlauf der chronisch lymphatischen Leukämie eine Rolle: So zeigte sich bei einer erhöhten Konzentration von Interleukin 6 und 10 eine kürzere Überlebenszeit (Fayad et al. 2001). Auch erhöhte zelluläre Spiegel des VEGFR-2 (vascular endothelial growth factor receptor-2) waren in einer Studie mit einem signifikant kürzerem

Überleben assoziiert (Farrajoli et al. 2001). Höhere Plasmaspiegel des Tumornekrosefaktors  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) haben einen negativen Einfluss auf die Überlebensrate (Farrajoli et al. 2002).

#### 5.11 „Alte“ Prognosefaktoren im Vergleich zu „neuen“ Prognosefaktoren

Hinsichtlich der Aussagekraft der neueren Prognosefaktoren besteht heute kein Zweifel, dass gerade die zytogenetischen Abberationen, die mittels FISH nachgewiesen werden können, der IgVH Status (Crespo et al. 2002; Orchard et al. 2004; Rassenti et al. 2004; Siezlo et al., 2006 ; Wiestner 2006) und die ZAP 70 Expression (Orchard et al. 2004) den individuellen Krankheitsverlauf bezüglich eines Krankheitsprogresses und der Überlebenszeit der Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit voraussagen können. Dies verbessert die Möglichkeiten einer frühzeitigen risikoadaptierten Therapie. Jedoch wurde bereits erwähnt, dass die Möglichkeit zur Bestimmung, gerade des IgVH Mutationsstatus zur Zeit noch Speziallabors vorbehalten bleibt.

Demgegenüber stehen die Vorteile der kostengünstig und einfacher zu bestimmenden älteren Prognosefaktoren: Hier zeigt sich vor allem für den Faktor Thymidinkinase (Martinsson et al. 1988, Hallek et al. 1996 und 1999) und für die Lymphozytenverdopplungszeit ( Dhodapkar et al. 1993; Montserrat et al. 1986, Molica et al. 1987, Vallespi et al. 1997) eine Bedeutung für die Einschätzung der individuellen Prognose der Patienten.

In diesem Zusammenhang soll auch nochmals auf die Bedeutung der klinischen Stadien, von denen die Einteilung nach Binet et al. (1981) und auch die von Rai et al. (1975) weltweit etabliert sind, eingegangen werden. Diese Systeme können ohne Zweifel gerade in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung die Prognose der Patienten voraussagen ( Rai et al. 1975, Binet et al. 1981, Catovsky et al. 1989, Lee et al. 1987, Vallespi et al. 1991, Geissler et al. 1993) und haben den unbestrittenen Vorteil, dass die Kriterien zur Erfassung des Krankheitsstadiums einfach, nämlich auf der Basis der klinischen Untersuchung und des Blutbildes, zu erheben sind.

Jedoch bleibt in diesem Zusammenhang zu betonen, dass die Aussagekraft beider Systeme zur Stadieneinteilung eben für die große Patientengruppe in frühen Krankheitsstadien begrenzt ist. Gerade diese Patientengruppe kann durch die Bestimmung der neueren Prognosefaktoren bezüglich einer frühzeitigen risikoadaptierten Therapie bei aggressivem Krankheitsverlauf profitieren.

## 6 Zusammenfassung

Gegenstand dieser Arbeit war es Risikofaktoren aus der klinischen, hämatologischen und serologischen Untersuchung zu identifizieren, die im Stadium Binet A auf einen progressiven Verlauf der chronisch lymphatischen Leukämie hinweisen. Diese Einschätzung des Krankheitsverlaufs im frühen Stadium gewinnt zunehmend an Bedeutung, da mit dem Purinanalogon Fludarabin eine vielversprechende Therapieoption gegeben ist, durch die ein rascher Progress der Erkrankung verhindert werden könnte.

Zwischen den in der CLL1 Studie definierten Risikogruppen zeigt sich in der univariaten Analyse ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens. Da die Definition der Risikogruppen jedoch auf der Konstellation von vier einzelnen Parametern beruht, muss darauf hingewiesen werden, dass die Einzelanalyse dieser Kriterien unterschiedliche Ergebnisse aufweist: So zeigen sich für die Parameter Serumthymidinkinase und Lymphozytenverdopplungszeit signifikante Ergebnisse, während der Aussagewert des Beta-2-Mikroglobulins hinsichtlich seiner Aussagekraft als grenzwertig zu beurteilen ist.

Entgegen der Erwartungen und der Ergebnisse anderer Studien zeigte sich das Knochenmarksinfiltrationsmuster nicht als hilfreicher Parameter zur Risikobeurteilung.

Neben den Parametern der Risikostratifikation zeigten sich auch noch eine vorhandene Lymphadenopathie, eine Lymphozytose von mehr als 20 G/l und erhöhte Werte der Laktatdehydrogenase ( $> 240$  U/l) als prognostisch ungünstig. Als grenzwertig aussagekräftig zeigte sich ein Hämoglobinwert von weniger als 12 g/dl und eine Erniedrigung des Immunglobulin G Spiegels auf unter 700 mg/dl.

Zusammenfassend lassen sich auf der Basis der vorgestellten Ergebnisse die Serumthymidinkinase und die Lymphozytenverdopplungszeit als sichere Prädiktoren für das Progressionsrisiko nennen. Dies bedeutet, dass neben der Bestimmung neuerer Parameter der klinischen Untersuchung des Patienten und dem Blutbild nach wie vor eine große Bedeutung zukommen. Diese Erkenntnisse sollten in weiteren Studien evaluiert werden.

Im Rahmen des Nachfolgeprotokolls der CLL-1 Studie dienen die zytogenetischen Aberrationen 11q/17p, Thymidinkinasewerte im Serum von mehr als 10 U/l, eine Lymphozytenverdopplungszeit von weniger als 12 Monaten und IgVH Werte von mehr als 98% als Parameter zur Risikobeurteilung. Diese Faktoren sollen stufenweise in der oben genannten Reihenfolge eingesetzt werden um das Risiko einzuschätzen. Eine Therapieindikation besteht wenn alle vier Kriterien erfüllt sind.

## 7 Literaturverzeichnis

Abbas A.K., Lichtman A.H., Prober J.S.: Molekular and cellular immunology, WB Saunders Company, Philadelphia, 1991

Aisenberg A.C.: Historical review of lymphomas, Br J Haematol, 109 (3), 466-476, 2000

Baccarani M., Cavo M., Gobbi M. et al.: Staging of chronic lymphocytic leukemia, Blood, 59, 1191-1196, 1982

Bennet J.M., Catovsky D., Daniel M.T. et al.: Proposals of the classification of chronic (Mature) B and T lymphoid leukemias, J Clin Pathol, 42, 657-684, 1989

Binet J.L., Caligaris-Cappio F., Catovsky D. et al.: Perspectives on the use of new diagnostic tools in the treatment of chronic lymphocytic leukemia, Blood, 107, 859ff., 2006

Binet J.L., Auquier A., Dighiero G. et al.: A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate analysis, Cancer, 48, 198-206, 1981a

Binet J.L., Catovsky D., Chandra P. et al.: Chronic lymphocytic leukemia: Proposals of the revised staging system. Br J Haematol, 48, 365-367, 1981b

Binet J.L., Vaugier G., Dighiero G et al.: Investigation of a new parameter in chronic lymphocytic leukemia: The percentage of large peripheral lymphocytes determined by the Hemalog D., Am J Med, 63, 683-688, 1977

Boggs D.R., Soffermand S.A., Wintrobe M.M. et al.: Factors influencing the duration of survival of patients with chronic lymphocytic leukemia, Am J Med, 40, 243- 253, 1966

Caligaris-Capio F., Ghia P. : The nature and origin of the B-chronic lymphocytic leukemia cell: a tentative model, Hematol. Oncol. Clin. N. Am., 18, 849-862, 2004

Catovsky D., Fooks J., Richards S.: Prognostic factors in chronic lymphocytic leukemia: the importance of age, sex and response to treatment in survival, Br J Haemat, 72, 141- 149, 1989

Cheson B.D., Benett J.M., Grever M. et al.: National Cancer Institute- Sponsored Working Group Guidelines for Chronic Lymphocytic Leukemia: Revised guidelines for diagnosis and treatment, Blood, 78 (12), 4990-4997, 1996

Cheson B.D.: New antimetabolites in treatment of human malignancies, J Clin Oncol, 19, 695-706, 1992

Cheson B.D., Benett J.M., Rai K.R.: Guidelines for clinical protocols for Chronic lymphatic leukemia (CLL): Recommendations of the NCI-sponsored Working Group, Am J Hematol, 29, 152-163, 1988

Chevallier P., Penther D., Avet-Loiseau H. et al.: CD 38 expression and secondary 17p deletion are important prognostic factors in chronic lymphocytic leukemia, *Br J Haematol*, 116, 142-150, 2002

Chisesi T., Capnist G., Vespignani M.: The definition of favourable stage of chronic lymphocytic leukemia. *Hematologica*, 71, 401-405, 1986

Christiansen I., Gidlof C., Wallgren A.C. et al.: Serum levels of soluble intercellular adhesion molecule 1 are increased in chronic B-lymphocytic leukemia and correlate with clinical stage and prognostic markers, *Blood*, 84(9), 3010-3016, 1994

Coeur P., Gentilhomme O., Morel P., Germain D.: Valeur pronostique de l'haémogramme et du myélogramme initial dans la leucémie lymphoïde chronique (étude statistique de 310 observations par la méthode actuelle), *Nouv Rev Fr Hematol*, 566-575, 1970

Crespo M., Bosch F., Villamor N. et al.: ZAP-70 expression is a surrogate for immunoglobulin-variable region mutations in chronic lymphocytic leukemia, *N Engl J Med*; 348, 1764-1775, 2003

Dameshek W.: Chronic lymphocytic leukemia- an accumulative disease of immunologically incompetent lymphocytes, *Blood*; 29, 566-584, 1967

Damle R.N., Ghiotto F., Valetto A. et al.: B cell chronic lymphocytic leukemia cells express a surface membrane phenotype of activated, antigen-experienced B lymphocytes, *Blood*, 99, 4087-4093, 2002

Damle R.N., Wasil T., Fais F. et al.: Ig V gene matation status and CD 38 expression as novel prognostic indicators in CLL, *Blood*, 94, 1840-1847, 1999

Del Poeta G., Maurillo L., Venditti A. et al.: Clinical significance of CD 38 expression in chronic lymphocytic leukemia, *Blood*, 98, 2633-2693, 2001

De Rossi G.: Prognosis in CLL: experience of the italian cooperative group (GIMEMA), *Bone marrow transplantation*, 4, 162 –164, 1989

De Rossi G., Granati L., Girelli G. et al.: Incidence and prognostic significance of autoantibodies against erythrocytes and platelets in chronic lymphocytic leukemia, *Nouv Rev Fr Hematol*, 30, 403-406, 1988

Desablens B., Clarisse J.F., Piprot- Choffat C. et al.: Prognostic value of bone marrow biopsy in chronic lymphocytin leukemia: A study of 98 initial bone marrow biopsies, *Nouv Rev Fr Hematol*, 31, 179ff., 1989

Dhodapkar M., Tefferi A., Su J., Phyliki R.: Prognostic features and survival in young adults with early/intermediate chronic lymphocytic leukemia: a single institutuion study, *Leukemia*, 7, 1232-1235, 1993



Diehl L.P., Karnell L. H., Menck H.R. et al.: The National Cancer Data Base Report on age, gender, treatment and outcomes of patients with CLL, *Cancer*, 86, 2684-2692, 1999

Dighiero G., Travade P., Chevret S. et al.: B-cell chronic lymphocytic leukemia: Present status and future directions, *Blood*, 78, 1901-1914, 1991

Di Giovanni S., Valentini G., Carducci P. et al.: Beta-2-microglobulin is a reliable tumor marker in chronic lymphocytic leukemia, *Acta Haematol.*, 81(4), 181-185, 1989

Di Raimondo F., Giustolisi R., Lerner S. et al.: Retrospective study of the prognostic role of serum thymidin kinase level in CLL patients with active disease treated with fludarabine, *Ann Oncol.*, 12(5), 621-625, 2001

Döhner H., Stilgenbauer S., Benner A., Leupolt E.: Genomic aberrations and survival in CLL, *New English Journal of Medicine*, 28, 1910- 1916, 2000

Döhner H., Fischer K., Bentz M. et al.: p53 gene deletion predicts for poor survival and non-response to therapy with purine analogs in chronic lymphocytic leukemia, *Blood*, 85, 1580-1589, 1995

Durig J., Nuckel H., Huttman A. et al.: Expression of ribosomal and translation associated genes is correlated with a favourable clinical course of chronic lymphocytic leukemia, *Blood*, 101, 2748-2755, 2003

Ellims P.H., Eng Gan T., Medley G. et al.: Prognostic relevance of thymidin kinase in adult non Hodgkin`s lymphoma, *Blood*, 58, 926-930, 1981

Faguet G. B.: Chronic lymphocytic leukemia: an updated review, *J Clin Oncol*, 12, 1974-1990, 1994

Farrajoli A., Keating M.J., Manshuri T. et al.: The clinical significance of tumor necrosis factor alpha plasma level in patients having chronic lymphocytic leukemia, *Blood*, Vol. 100, 1215ff., 2002

Farrajoli A., Manshour T., Estrov Z. et al.: High levels of vascular endothelial growth factor receptor-2 correlate with shortened survival in chronic lymphocytic leukemia, *Clin Cancer Res*, 7, 795ff., 2001

Fayad L., Keating M.J., Reuben J.M. et al.: Interleukin-6 and interleukin-10 levels in chronic lymphocytic leukemia: correlation with phenotypic characteristics and outcome, *Blood*, 97, 256-264, 2001

Foon K.A, Rai K. R., Gale R. P.: Chronic Lymphocytic Leukemia: New insights into biology and therapy, *Ann In Med*, 113, 525-539, 1990

Fournier S., Yang L.P., Delepesse G. et al.: The two CD 23 isoforms display differential regulation in chronic lymphocytic leukemia, *Br J Haematol*, 89, 373-379, 1995

French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia: Comparison of fludarabine (FDB), VAP and CHOP in previously untreated stage B and C chronic lymphocytic leukemia (CLL): first interim results of a randomized clinical trial, *Blood*; 84, Suppl. 1, 461a ff., 1994

French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia: Natural history of stage A chronic lymphocytic leukemia untreated patients, *Br J Haematol*, 76, 45-47, 1990

Gale R.P., Caligaris-Cappio F., Dighiero G. et al.: Recent progress in chronic lymphocytic leukemia, *Leukemia*, 8, 1610-1614, 1994

Galton D.A.G.: The pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia, *Can Med Ass J*, 94, 1005-1010, 1966

Geisler C.H.: Chronic lymphocytic leukaemia: Newer prognostic approaches in relation to clinical stage, *Dan. Med. Bulletin*, 40(2), 190-207, 1993

Geisler C.H., Larsen J.K., Hansen N.E. et al.: Prognostic importance of flow cytometric immunophenotyping of 540 consecutive patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia, *Blood*, 78 (7), 1795-1802, 1991

Geisler C., Hansen M.M.: B cell chronic lymphocytic leukemia, Recent concepts in classification and treatment, *Eur J Haematol*, 42 (Suppl. 48), 31-37, 1989

Geisler C., Ralzkier F., Hansen M.M. et al.: The bone marrow histology pattern has independent prognostic value in early stage chronic lymphocytic leukemia, *Br. J Haematol*, 62, 47ff., 1986

Geisler C., Hansen M.M.: Chronic lymphocytic leukemia: A test of a proposed new clinical staging system, *Scand J Haematol*, 27, 279-286, 1981

Ghia P., Guida G., Stella S. et al.: The pattern of CD38 expression defines a distinct subset of chronic lymphocytic leukemia patients at risk of disease progression. *Blood*, 101, 1262-1270, 2003

Gray J.L., Jacobs A., Block M.: Bone marrow and peripheral blood lymphocytosis of chronic lymphocytic leukemia, *Cancer*, 33, 1169-1178, 1974

Gronowitz J.S., Källåner C.F.R., Diderholm H. et al.: Application of in vitro assay for serum thymidin kinase: Results on viral disease and malignancies in humans, *Int J Cancer*, 33, 5ff., 1984

Gronowitz J.S., Hagberg H., Källåner C.F.R. et al.: The use of serum desoxythymidinkinase as a prognostic marker and in the monitoring of patients with non Hodgkin's lymphoma, *Br J Cancer*, 47, 487-495, 1983

Guarini A., Gaidano G., Mauro F.R. et al.: Chronic lymphocytic leukemia patients with highly stable and indolent disease show distinctive phenotypic and genotypic features, *Blood*, 102, S. 1035-1042, 2003

Hagberg H., Glimelius B., Gronowitz J.S. et al.: Biochemical markers in non Hodgkin`s lymphoma stages III and IV and prognosis: A multivariate analysis, *Scand J Haematol*, 33, 58-67, 1984

Hallek M., Langenmayer I., Nerl C. et al.: Elevated Serum Thymidinkinase Levels Identify a Subgroup at High Risk of Disease Progression in Early, Nonsmoldering Chronic Lymphocytic Leukemia, *Blood*, 93, 1732-1737, 1999

Hallek M., Wanders L., Ostwald M. et al.: Serum (24) M. Hallek, I. Kuhn-Hallek, B. Emmerich: Prognostic factors in CLL, *Leukemia*, 11 (Suppl. 2), 4-13, 1997

Hallek M., Wanders L., Ostwald M. et al.: Serum Beta-2-Mikroglobulin and serum thymidin kinase are independent predictors of progression free survival in chronic lymphocytic leukemia and immunocytoma, *Leuk Lymphoma*, 22, 439-447, 1996

Hallek M., Wanders L., Strohmeyer S., Emmerich B.: Thymidinkinase: A tumor marker with prognostic value for non-Hodgkin`s lymphoma and broad Ranke of potential clinical applications, *Ann Haematol*, 65, 1-5, 1992

Hallek M., Emmerich B., Strohmeyer S., Busch R., Reichle A., Senekowitsch R.: Activity of serum thymidin kinase in non Hodgkin`s lymphoma: Relationship to other prognostic factors, *Klin Wochenschr*, 66, 718-723, 1988

Hallek M.:Prognosefaktoren und risikoadaptierte Therapie der chronisch lymphatischen Leukämie im Stadium Binet A –CLL 1 Studienprotokoll der Deutschen CLL Studiengruppe, 1-31,Januar 2000

Hamblin T., Orchard J., Ibbotson R.E.: CD 38 Expression and immunglobulinevariable region mutations are independent prognostic variables in chronic lymphocytic leukemia, but CD 38 may vary during the course of disease, *Blood*, 99, 1023-1029, 2002

Hamblin T., Orchard J., Gardiner A. et al.: Immunglobulin V genes and CD 38 expression in CLL, *Blood*, 95(7), 2455-2457, 2000

Hamblin T. , Davis Z., Gardiner A. et al.: Unmutated IgVH Genes are associated with a more aggressive form of CLL, *Blood*, 94(6), 1848-1854, 1999

Han T., Barcos M., Emrich L. et al.: Bone marrow infiltration pattern and their prognostic significance in chronic lymphocytic leukemia: correaltion with clinical, immunologic, phenotypic and cytogenetic data, *J Clin Oncol*, 2, 562-557, 1984

Hansen M.M.: Chronic lymphocytic leucemia: Clinical studies based on 189 cases followed for a long time, Scand J Haematol; 18, 286ff., 1973

Harris N.L.: World Health Organisation Classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues, I Clin Oncol., 17, 3835- 3849, 1999

Harris N.L., Jaffe E.S., Stein H. et al.: A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the international lymphoma study group, Blood, 84, 1361-1392, 1994

Hiddemann W.: Chronisch lymphatische Leukämie, Aktueller Stand und Perspektiven, Internist, 34, 534-541, 1993

Ibrahim S., Keating M., Do K.A. et al.: CD38 expression is an important prognostic factor in B-cell chronic lymphocytic leukemia, Blood; 98, 181-186, 2001

International Workshop on CLL: Chronic lymphocytic leukemia: proposals for a revised prognostic staging system, Br J Haematol., 48, 365-367, 1981

International Workshop on CLL: Chronic lymphocytic leukemia: recommendations for diagnosis, staging and response criteria, Ann Intern Med, 110, 236ff., 1989

Jaffe E.S., Harris N.L., Stein H. et al.: World Health Organisation of Tumors, Pathology and Genetics of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues, IARC Press, Lyon, 2001

Jaksic B., Vitale B.: Total tumor mass score (TTM): A new parameter in chronic lymphocytic leukemia, Br J Haematol, 49, 405-413, 1981

Johnson S., Smith A.G., Loffler H. et al.: Multicentre prospective randomized trial of fludarabine versus cyclophosphamid, doxorubicine and prednisone (CAP) for treatment of advanced stage chronic lymphocytic leukemia, The French Cooperative Group on CLL. Lancet, 25, 1432-1438, 1996

Juliusson G., Oscier D.G., Fitchett M. et al.: Prognostic subgroups in B-cell chronic lymphocytic leukemia defined by specific chromosomal abnormalities, N Engl J Med, 323, 720-724, 1990

Källander C.F.R., Simonsson B., Gronowitz J.S. et al.: Serum deoxythymidinkinase correlates with peripheral lymphocyte thymidin uptake in chronic lymphocytic leukemia, Eur J Haematol, 38, 331ff., 1987

Källander C.F.R., Simonsson B., Hagberg H. et al.: Serum desoxythymidinkinase gives prognostic information in chronic lymphocytic leukemia, Cancer, Vol. 54, S. 2450ff., 1984

Keating M.J., O'Brien S., Kantarjian H. et al.: Long-term follow-up of patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine as a single agent, Blood, 81, 2878-2884, 1993

- Kit S.: Viral-associated and induced enzymes, *Pharmacol Therapeut*, 4, 501-585, 1979
- Knauf W.K., Langenmayer J., Ehlers B., Mohr B. et al.: Serum level of soluble CD 25 predict disease progression in early stage B- CLL, *Leuk Lymph*, 27, 528- 532, 1997
- Klein U., Tu Y., Stolovitzky G.A. et al.: Gene expression profiling a B cell chronic lymphocytic leucemia reveals a homogeneous phenotype related to memory B cells, *J Exp Med*, 194, 1625-1638, 2001
- Langermayer I., Nerl C., Knauf W., et al.: Interferon alpha 2b in the treatment of early stage CLL with risk for progression. Result of a randomized multicenter study, *Br J Haematol*, 94, 362ff., 1996
- Lee J.S., Dixon D.O., Kantarjian H.M. et al.: Prognosis of chronic lymphocytic leukemia: A multivariate analysis of 325 untreated patients, *Blood*, 69, 929-936, 1987
- Leporrier M., Chevret S., Cazin B. et al.: Randomized comparison of fludarabine, CAP and ChOPin 938 previously untreated stage B and C chronic lymphocytic leukemia patients, *Blood*, 98(8), 2319-2325, 2001
- Magnac C., Porcher R., Davi F. et al.: Predictive value of serum thymidinkinase level for Ig-V mutational status in B-CLL, *Leukemia*; 17(1), 133-137, 2003
- Mandelli F., De Rossi G., Mancini P. et al.: Prognosis in CLL: A Retrospective Multicentric Study from the GINEMA Group, *J Clin Oncol.*, 5, 398-406, 1987
- Martinsson U., Glimelius B., Hagberg H. et al.: Prognostic relevance of serum markers in relation to histopathology, stage and initial symptoms in advances low-grade non Hodgkin lymphoma, *Eur J Haematol*, 40, 289-298, 1988
- Martinsson U., Glimelius B., Hagberg H. et al.: Primarily assymptomatic low-grade non Hodgkin lymphomas: Prediction of symptomfree survival and total survival, *Eur J Haematol*, 43, 332-338, 1989
- Mauro F.R., De Rossi G., Burgio V.L. et al.: Prognostic value of bone marrow histology in chronic lymphocytic leukemia: a study of 335 untreated cases from a single institution, *Haematologica*, 79, 334-341, 1994
- Mc Kenna P.G., O'Neill K.L., Abram W.P., Hannigan B.M.: Thymidinkinase activities in mononuclear leukocytes and serum from breast cancer patient, *Br J Cancer*, 57, 619- 622, 1988
- Melo J.V., Wardle J., Chetty M., England J., Lewis S.M., Galton D.A., Catovsky D.: The relationship between chronic lymphocytic leukemia and prolymphocytic leukemia III. Evaluation of cell size by morphology and volume measurements, *Br J Haematol.*, 64(3), 469-478, 1986

Molica S., Levato D., Dattilo A.: Natural history of early chronic lymphocytic leukemia: single institution study with emphasis on the impact of disease-progression on overall survival, *Haematologica*, 84(12), 1094-1099, 1999

Molica S., Dattilo A., Manetta A. et al.: Expression on leukemic cells and serum circulating levels of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) in B-cell chronic lymphocytic leukemia. Implications for prognosis, *Leuk Res*, 19, 573-580, 1995

Molica S.: Comparison of younger versus older B- cell CLL patients for clinical presentation and prognosis. A retrospective study of 53 cases, *Eur J Haematol*, 52, 216-220, 1994

Molica S.: Progression and survival studies in early chronic lymphocytic leukemia, *Blood*, 78(4), 895-899, 1991

Molica S., Reverter J.C., Alberti A., Montserrat E.: Timing of diagnosis and lymphocyte accumulation patterns in chronic lymphocytic leukemia: Analysis of their clinical significance, *Eur J Haematol*, 44, 277-281, 1990

Molica S., Alberti A.: Prognostic value of the lymphocyte doubling time in chronic lymphocytic leukemia, *Cancer*, 60, 2712-2716, 1987

Montserrat E., Villamor N., Reverter J.C., Bragues R.M., Tassiers D. et al., Bone marrow assessment in B-cell chronic lymphocytic leukemia: aspirate or biopsy? A comparative study in 258 patients, *Br J Haematol*, 93, 111-116, 1996

Montserrat E., Rozman C.: Chronic lymphocytic leukemia: Present status. *Ann Oncol*, 6, 219-235, 1995

Montserrat E., Vinolas N., Reverter J.C. et al.: Chronic lymphocytic leukemia in early stage "smoldering" and "active" forms: Scientific advances and clinical developments, Cheston BD (Ed), Marcel Dekker, New York, S. 281ff., 1993a

Montserrat E., Rozman C.: CLL: Prognostic factors and natural history, *Baill Clin Haematol*, 6, 849-866, 1993b

Montserrat E., Gomis E., Vallespi T. et al.: Presenting features and prognosis of CLL in younger adults, *Blood*, 78, 1545-1551, 1991

Montserrat E., Vinolas N., Reverter Y.: Natural history of CLL, On the progression and prognosis of early clinical stages, *Nouv. Rev.Fr.Hematol*, 30, 359-361, 1988

Montserrat E., Sanchez-Bisno J., Vinolas N. et al.: Lymphocyte doubling time in CLL: Analysis of its prognostic significance, *Br J Haematol*, 62, 567-575, 1986

Montserrat E., Rozman C.: Subclassification of stage II chronic lymphocytic leukemia with prognostic and therapeutic implications, *Lancet*, 2, 854ff., 1979

O'Brien S., del Giglio A., Keating M.: Advances in biology and treatment of B- Cell chronic lymphocytic leukemia, *Blood*, 85, 307-318, 1995

Orchard J.A., Ibbotson R.E., Davis Z. et al.: ZAP-70 expression and prognosis in CLL, *Lancet*, 363, 105-111, 2004

Orfao A., Gonzales M., San Miguel J.F. et al.: B-cell chronic lymphocytic leukemia: Prognostic values of the immunophenotype and the clinico-hematological features, *Am J Hematol*, 31, 26-31, 1989

Orfao A., Gonzales M., San Miguel J.F., Canizo M.C., Galendo P. et al.: Clinical and immunological findings in large B-cell chronic lymphocytic leukemia, *Clin Immunol Immunopathol*, 46(2), 177-185, 1988

Oscier D.G.: Cytogenetics and molecular genetics of chronic lymphocytic leukemia, *Haematologica*; 84 (Suppl EHA-4), 88-91, 1999

Osgood E.E.: Treatment of chronic lymphocytic leukemias, *J Nucl Med*, 5, 139-153, 1964

Pangalis G.A., Reverter J.C., Boussiotis V.A., Montserrat E.: Chronic lymphocytic leukemia in younger adults: preliminary results of a study based on 454 patients- IWCLL Working Group., *Leuk Lymphoma*, 175-178, 1991

Pangalis G.A., Roussou P.A., Kittas C. et al.: Patterns of bone marrow involvement in chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic (well differentiated) non Hodgkin's lymphomas, *Cancer*, 54, 702-708, 1984

Paolino W., Infelise V., Levis A. et al.: Adenosplenomegalie and prognosis in uncomplicated and complicated chronic lymphocytic leukemia, *Cancer*, 54, 339-346, 1984

Phillips E.A., Kempin S., Passe S., Miké V., Clarkson B.: Prognostic factors in chronic lymphocytic leucemia and their implications for therapy, *Clin Haematol*, 6, 203-222, 1977

Pines A., Ben-Bassat E., Modan M., Blumstein Z., Ramot B.: Survival and prognostic factors in chronic lymphocytic leukemia, *Europ J Haematol*, 38, 123-130, 1987

Rai K.R., Chiorazzi N.: Determining the clinical course and outcome in chronic lymphocytic leukemia, *N Engl J Med*, 348, 1797ff., 2003

Rai K.R., Peterson B.L., Appelbaum F.R. et al.: Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy of chronic lymphocytic leukemia, *N Engl J Med*, 343, 1750ff., 2000

Rai K.R., Sawitsky A., Cronkite E.P. et al.: Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia, *Blood*, 77; 1560-1564, 1991

Rai K.R., Han T.: Prognostic factors and clinical staging in CLL, *Hematol. Oncol. Clin. North Am.*, 4, 447-456, 1990

Rai K.R., Montserrat E.: Prognostic factors in chronic lymphatic leukemia, *Semin Hematol.*, 24(4), 252-256, 1987

Rai K.R.: Clinical Staging of chronic lymphocytic leukemia, *Blood*, 46, 219-234, 1975

Rassenti L.Z., Huynh L., Toy T.L. et al.: ZAP-70 compared with immunoglobulin heavy-chain mutation status as a predictor of disease progression in CLL, *N Engl J Med*, 26, 893-901, 2004

Reinisch W., Wilhelm M., Hilgath M. et al.: Soluble CD 23 reliably reflects disease activity in B cell chronic lymphocytic leukemia, *J Clin Oncol*, 12, 2146-2152, 1994

Rodriguez J., Cabanillas F., Mc Laughlin P., Swan F. et al.: A proposal for a simple staging system for intermediate grade lymphoma and immunoblastic lymphoma based on the tumor score, *Ann Oncol*, 3, 711-717, 1992

Rosenwald A., Alizadeh A.A., Widhopf G. et al.: Relation of gene expression phenotype to immunoglobulin mutation genotype in B cell chronic lymphocytic leukemia, *J Exp. Med*, 194, 1639-1648, 2001

Rozman C., Montserrat E.: Chronic Lymphocytic Leukemia, *N Engl J Med*, 1052-1057, 1995

Rozman C., Montserrat E., Rodriguez- Fernandez J.M. et al.: Bone marrow histologic pattern. The best single prognostic parameter in CLL, A multivariate survival analysis of 329 cases, *Blood*, 64(3), 642-648, 1984

Rozman C., Montserrat E., Feliu E. et al.: Prognosis of chronic lymphocytic leukemia: A multivariate survival analysis of 150 cases, *Blood*, 59, 1001-1005, 1982

Rundles R.W., Moore J.O.: Chronic lymphocytic leukemia, *Cancer*, 42, 941- 945, 1978

Sarfati M., Chevret S., Chastang C. et al.: Prognostic importance of serum soluble CD 23 in chronic lymphocytic leukemia, *Blood*, 88, 4259-4264, 1996

Scielzio C., Camporeale A., Geuna M et al.: ZAP-70 is expressed by normal and malignant human B-cell subsets of different maturational stage, *Leukemia*, 20, 689-695, 2006

Shanafelt T.D., Geyer S.M., Kay N.E.: Prognosis at diagnosis: integrating molecular biologic insights into clinical practice for patients with CLL, *Blood*, 103, 1202-1210, 2004

Skininder L.F., Tan L., Schmidt J. et al.: Chronic lymphocytic leukemia. A review of 745 cases and assessment of clinical staging, *Cancer*, 50, 2951-2955, 1982

Späti B., Child J.A., Kerruish S.M., Cooper E.H.: Behaviour of Serum-Beta-2-Microglobulin and acute phase reactant protein in chronic lymphocytic leukemia, *Act Haematol*, 64, 79-86, 1980



Stein H., Hiddemann W.: Die neue WHO Klassifikation der malignen Lymphome, Dt. Ärzteblatt 96, 49, 3170-3176, 1999

Summerfield G.P., Taylor P.R., Mounter P.J., Proctor S.J.: High-dose chlorambucil for the treatment of chronic lymphocytic leukemia and low-grade non Hodgkin`s lymphoma, British J Haematol, 116, 781-786, 2002

Tefferi A., Phylly R.L.: A Clinical update on chronic lymphocytic leukaemia. Diagnosis and prognosis, Mayo. Clin. Proc, 67, 349-353, 1992

Tobin G., Thunberg U., Johnson A. et al.: Somatically mutated IgV(H)3-21 genes characterize a new subset of chronic lymphocytic leucemia, Blood; 91, 2262-2265, 2002

Vallespi T., Montserrat E., Sanz M.A.: Chronic lymphocytic leukemia: prognostic value of lymphocyte morphological subtypes. A multivariate analysis in 146 patients, Br J Haematol, 77, 478-485, 1991

Vasconcelos Y., Davi F., Levy V. et al.: Binet`s staging system and VH genes are independent but complementary prognostic indicators in chronic lymphocytic leucemia, J Clin Oncol, 21, 3928-3932, 2003

Vinante F., Vassanelli A., Zanotti R. et al.: Circulating levels of soluble CD23 reflect clinical and biological features of leukemic b cell chronic lymphoproliferative disorders, Int J Clin Lab Res, 25, 189-194, 1995

Wiestner a., Rosenwald A., Barry T.S. et al.: ZAP-70 expression identifies a chronic lymphocytic leukemia subtype with unmutated immunoglobuline genes, inferior clinical outcome and distinct gene expression profile, Blood, 101, 4944-4951, 2003

Williams W., Huhn D., Wilms K.: Internistische Onkologie, Non Hodgkin Lymphome Thieme 2000

Zengin N.: The significance of the bone marrow biopsy pattern in CLL: A prognostic dilemma. Am J Hematol, 62, 208-211, 1999

Zippin C., Cutler S.J., Reeves W.J. et al.: Survival in chronic lymphocytic leukemia, Blood, 42(3), 367-376, 1973

Zwiebel J.A., Cheson B.D.: CLL: Staging and prognostic factors, Seminars in Oncology, 25, 42-59, 1998

## Anhang

### A Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Klinische Einteilung der Non Hodgkin Lymphome nach der WHO Konsensus Klassifikation (H.Stein, Deutsches Ärzteblatt 1999) .....	2
Abb. 2: Schematische Darstellung des Algorhythmus der CLL-1 Studie.....	13
Abb. 3: ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Kriterien zur Beurteilung des Allgemeinzustandes .....	15
Abb. 4: Definition des Krankheitsstatus nach NCI– Kriterien.....	17
Abb. 5: Alters- und Geschlechtsverteilung der untersuchten Patientengruppe.....	20
Abb. 6: Prognostische Wertigkeit der Risikogruppen der CLL 1 Studie für das progressionsfreie Überleben nach Kaplan Meier .....	23
Abb. 7: Prognostische Wertigkeit des Risikofaktors Thymidinkinase (>7U/l) für das progressionsfreie Überleben nach Kaplan Meier .....	25
Abb. 8: Prognostische Wertigkeit des Faktors Thymidinkinase (> 10U/l) für das progressionsfreie Überleben nach Kaplan Meier .....	27
Abb. 9: Prognostische Wertigkeit des Faktors Beta-2-Mikroglobulin (>3,5 mg/l) ) für das progressionsfreie Überleben nach Kaplan Meier .....	29
Abb. 10: Prognostische Wertigkeit des Faktors Beta- 2- Mikroglobulin (> 3,0 mg/l) für das progressionsfreie Überleben nach Kaplan Meier .....	30
Abb. 11: Prognostische Wertigkeit des Faktors LVZ für das progressionsfreie Überleben nach Kaplan Meier .....	32
Abb. 12: Prognostische Wertigkeit des Knochenmarksinfiltrationsmusters für das progressionsfreie Überleben nach Kaplan Meier .....	34
Abb. 13: Prognostische Wertigkeit des Faktors Lymphadenopathie für das progressionsfreie Überleben nach Kaplan Meier.....	42
Abb. 14: Prognostische Wertigkeit des Faktors zervikale Lymphadenopathie für das progressionsfreie Überleben nach Kaplan Meier .....	44
Abb. 15: Prognostische Wertigkeit des Faktors axilläre Lymphadenopathie für das progressionsfreie Überleben nach Kaplan Meier .....	44
Abb. 16: Prognostische Wertigkeit des Prognosefaktors Hämoglobinwert (Grenzwert 12 g/dl) für das progressionsfreie Überleben nach Kaplan Meier .....	52
Abb. 17: Prognostische Wertigkeit des Risikofaktors Lymphozytenzahl (Cut- Off: 20 G/l) für das progressionsfreie Überleben nach Kaplan Meier.....	54
Abb. 18: Prognostische Wertigkeit des Risikofaktors Lymphozytenzahl (Cut off 28 G/l) für das progressionsfreie Überleben nach Kaplan Meier.....	55
Abb. 19: Prognostische Wertigkeit des Faktors LDH (Grenzwert 230 U/l) für das progressionsfreie Überleben nach Kaplan Meier .....	58
Abb. 20: Prognostische Wertigkeit erniedrigter IgG Spiegel (Grenzwert 700 mg/dl) für das progressionsfreie Überleben nach Kaplan Meier .....	60

## B Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patienten des Therapiearms, bei denen keine Therapie durchgeführt wurde .....	19
Tabelle 2: Krankheitsprogression in Hoch- und Niedrigrisikogruppe .....	22
Tabelle 3: Verteilung der einzelnen Stratifikationsparameter in Hoch- und Niedrigrisikoarm ..	23
Tabelle 4: Verteilung des Prognosefaktors Thymidinkinase (Grenzwert 7 U/l) in Hoch- und Niedrig-risikoarm .....	24
Tabelle 5: Krankheitsstatus in Abhängigkeit der Ausprägung des Parameters Thymidinkinase (Grenzwert 7 U/l) .....	24
Tabelle 6: Verteilung des Prognosefaktors Thymidinkinase (Grenzwert 10 U/l) in Hoch- und Niedrigrisikoarm .....	26
Tabelle 7: Krankheitsstatus in Abhängigkeit der Ausprägung des Parameters Thymidinkinase (Grenzwert 10 U/l) .....	26
Tabelle 8: Verteilung des Prognosefaktors Beta-2-Mikroglobulin in Hoch- und Niedrigrisikoarm .....	28
Tabelle 9: Krankheitsstatus in Abhängigkeit der Ausprägung des Parameters Beta-2-Mikroglobulin (Grenzwert 3,5 mg/l) .....	28
Tabelle 10: Verteilung des Prognosefaktors Beta-2-Mikroglobulin (Grenzwert 3,0 mg/l) in Hoch- und Niedrigrisikoarm .....	29
Tabelle 11: Krankheitsstatus in Abhängigkeit der Ausprägung des Parameters Beta-2-Mikroglobulin (Grenzwert 3,0 mg/l) .....	30
Tabelle 12: Verteilung des Prognosefaktors Lymphozytenverdopplungszeit (Grenzwert 12 Monate) in Hoch- und Niedrigrisikoarm .....	31
Tabelle 13: Krankheitsstatus in Abhängigkeit der Ausprägung des Parameters Lymphozytenverdopplungszeit (Grenzwert 12 Monate) .....	32
Tabelle 14: Verteilung des Prognosefaktors Knochenmarksinfiltrationsmuster in Hoch- und Niedrigrisikoarm .....	33
Tabelle 15: Krankheitsstatus in Abhängigkeit der Ausprägung des Parameters Knochenmarksinfiltrationsmuster .....	33
Tabelle 16: Zusammenfassung der Ergebnisse der Stratifikationsparameter .....	35
Tabelle 17: Verteilung des Prognosefaktors Alter (Grenze: 60 Jahre) in Hoch- und Niedrigrisikoarm .....	36
Tabelle 18: Krankheitsstatus in Abhängigkeit des Alters (Grenze 60 Jahre) .....	36
Tabelle 19: Verteilung des Prognosefaktors Geschlecht in Hoch- und Niedrigrisikoarm .....	37
Tabelle 20: Krankheitsstatus in Abhängigkeit des Geschlechts .....	37
Tabelle 21: Verteilung des Prognosefaktors Allgemeinzustand in Hoch- und Niedrigrisikoarm (ECOG 0 vs. ECOG 1-2) .....	38

Tabelle 22: Krankheitsstatus in Abhängigkeit der Ausprägung des Parameters Allgemeinzustand (ECOG 0 vs. ECOG 1-2).....	39
Tabelle 23: Verteilung des Prognosefaktors B-Symptomatik in Hoch- und Niedrigrisikoarm.....	39
Tabelle 24: Krankheitsstatus in Abhängigkeit der Ausprägung des Parameters B-Symptomatik.....	40
Tabelle 25: Verteilung des Prognosefaktors Lymphadenopathie in Hoch- und Niedrigrisikoarm.....	41
Tabelle 26: Krankheitsstatus in Abhängigkeit der Ausprägung des Parameters Lymphadenopathie .....	41
Tabelle 27: Verteilung des Lymphknotenbefallmusters in Hoch- und Niedrigrisikoarm .....	43
Tabelle 28: Krankheitsstatus in Abhängigkeit der befallenen Lymphknotenregionen .....	43
Tabelle 29: Verteilung der Prognosefaktoren Hepato-, Spleno- und Organomegalie (klinische Untersuchung) in Hoch- und Niedrigrisikoarm.....	45
Tabelle 30: Krankheitsstatus in Abhängigkeit der Ausprägung der Parameter Hepato-, Spleno- und Organomegalie (klinische Untersuchung) .....	46
Tabelle 31: Verteilung der Prognosefaktoren Hepato-, Spleno- und Organomegalie (Bildgebung) in Hoch- und Niedrigrisikoarm.....	48
Tabelle 32: Krankheitsstatus in Abhängigkeit der Ausprägung der Parameter Hepato-, Spleno- und Organomegalie (Bildgebung) .....	48
Tabelle 33: Zusammenfassung der Ergebnisse der klinischen Untersuchung und der Bildgebung .....	49
Tabelle 34: Verteilung des Prognosefaktors Hämoglobinspiegel (Grenzwert 12 g/dl und 14 g/dl) in Hoch- und Niedrigrisikoarm.....	50
Tabelle 35: Krankheitsstatus in Abhängigkeit der Ausprägung des Parameters Hämoglobinspiegel (Grenzwert 12 g/dl und 14 g/dl).....	51
Tabelle 36: Verteilung des Prognosefaktors periphere Lymphozytenzahl (Grenzwerte 20 G/l, 28G/l und 43 G/l) in Hoch- und Niedrigrisikoarm.....	53
Tabelle 37: Krankheitsstatus in Abhängigkeit der Ausprägung des Parameters periphere Lymphozytenzahl (Grenzwerte 20 G/l, 28 G/l und 43 G/l) .....	53
Tabelle 38: Verteilung des Prognosefaktors Thrombozytenzahl (Grenzwert 200 G/l) in Hoch- und Niedrigrisikoarm.....	55
Tabelle 39: Krankheitsstatus in Abhängigkeit der Ausprägung des Parameters Thrombozytenzahl (Grenzwert 200 G/l) .....	56
Tabelle 40: Zusammenfassung der Ergebnisse der hämatologischen Parameter.....	56
Tabelle 41: Verteilung des Prognosefaktors Laktatdehydrogenase (Grenzwert 230 U/l) in Hoch- und Niedrigrisikoarm .....	57

Tabelle 42: Krankheitsstatus in Abhängigkeit der Ausprägung des Parameters

Laktatdehydrogenase (Grenzwert 230 U/l) .....57

Tabelle 43: Verteilung des Prognosefaktoren Immunglobulin A (Grenzwert 70 mg/dl), G

(Grenzwert 700 mg/dl) und M (Grenzwert 40 mg/dl) in Hoch- und Niedrigrisikoarm.....59

Tabelle 44: Krankheitsstatus in Abhängigkeit der Ausprägung der Parameter Immunglobulin

A (Grenzwert 70 mg/dl), G (Grenzwert 700 mg/dl) und M (Grenzwert 40 mg/dl) .....59

Tabelle 45: Zusammenfassung der Ergebnisse der serologischen Parameter .....60

Tabelle 46: Systeme zur Einschätzung des Progressionsrisikos (Geissler et al. 1993).....63

C Auszüge aus dem CLL 1 Studienprotokoll

## CLL1-PROTOKOLL

## RISIKOSTRATIFIKATION

Seite  
1

Zentrum-Nr  _ _ _ _	Patienten-Nr  _ _ _ _	Patienten-Initialen  _ _ _ _  Vorname      Nachname	Geburtsdatum  _ _ _ _ _ _ _ _ _  Tag      Monat      Jahr	Datum der Erhebung  _ _ _ _ _ _ _ _ _  Tag      Monat      Jahr
------------------------	--------------------------	---	---	---

**BITTE BEACHTEN:** Zur Risikostratifizierung werden die 4 Parameter Knochenmarkinfiltrationsmuster, Lymphozyten-verdopplungszeit (LVZ), Serum-Thymidinkinase (S-TK) und Serum- $\beta_2$ -Mikroglobulin benötigt

- Zur Bestimmung der beiden Serumparameter werden 5 ml Serum an die Studienzentrale versandt.
- Die Knochenmarkaspiration und -stanze wird vom behandelnden Arzt durchgeführt.
- Die Berechnung der LVZ erfolgt in der Studienzentrale, auf der Basis von 4 Lymphozytenwerten, die im Abstand von jeweils mind. 4 Wochen bestimmt wurden. Der Bestimmungszeitraum beginnt maximal 6 Monate vor Einschluß in die Studie
- Diesen Bogen bitte umgehend an die Studienzentrale schicken, wenn alle Parameter vorhanden sind
- Die Studienzentrale veranlaßt die Risikostratifikation und die Randomisation. Die Ergebnisse werden mitgeteilt.

Behandelnder Arzt ..... Telefon-Nr.....

.....

Name, Vorname des Patienten .....

Anschrift, Telefon-Nr\*.....

.....

\* Name u. aktuelle Adresse der Patienten werden für die Zusendung des Lebensqualitäts-Fragebogen benötigt

<b>nein</b>	<b>ja</b>	
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Patient erfüllt alle Einschlußkriterien und keines der Ausschußkriterien
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	5 ml Serum wurden an die Studienzentrale versandt (-->Versand siehe Prüfordner)
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	20-40 ml Heparinblut wurden nach Heidelberg versandt (--> Versand siehe Prüfordner)

Knochenmarkinfiltrationsmuster    |\_| 1 = nicht infiltriert; 2 = nodulär; 3 = nicht nodulär

Lymphozytenwerte:	Tag	Monat	Jahr	Leukozyten $10^3/\mu\text{l}$	Lymphozyten (%)
Mind. 4 Werte im Abstand von jeweils mindestens 4 Wochen innerhalb 6 Monate vor Studieneinschluß	_ _ _	_ _	_ _	_ _ _ _ _	_ _ _ _
	_ _ _	_ _	_ _	_ _ _ _ _	_ _ _ _
	_ _ _	_ _	_ _	_ _ _ _ _	_ _ _ _
	_ _ _	_ _	_ _	_ _ _ _ _	_ _ _ _
	_ _ _	_ _	_ _	_ _ _ _ _	_ _ _ _
	_ _ _	_ _	_ _	_ _ _ _ _	_ _ _ _

Lymphozytenverdopplungszeit	_  1 = $\leq 12$ Monate; 2 = $> 12$ Monate	Bitte freilassen, dieses Feld wird von der Studienzentrale ausgefüllt!
Serum-Thymidinkinase (U/l)	_ _ _ _	
Serum- $\beta_2$ -Mikroglobulin (mg/l)	_ _ _ _	

Datum    |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|  
Tag      Monat      Jahr

Unterschrift.....





<b>CLL1-PROTOKOLL</b>				<b>AUFNAHMEBOGEN FÜR ALLE PATIENTEN</b>		Seite <b>3</b>			
Zentrum-Nr  _ _ _ _	Patienten-Nr  _ _ _ _	Patienten-Initialen  _ _ _ _  <small>Vorname      Nachname</small>	Geburtsdatum  _ _ _ _ _ _ _ _ _  <small>Tag      Monat      Jahr</small>	Datum der Erhebung  _ _ _ _ _ _ _ _ _  <small>Tag      Monat      Jahr</small>					
<b>Die Studienzentrale teilt Ihnen das Ergebnis der Stratifikation bzw. Randomisation mit !</b>									
<b>Ergebnis der Stratifikation/ Randomisation</b>			<input type="checkbox"/> 1 = Gruppe I (Hohes Progressionsrisiko -> Fludarabin-Behandlung) <input type="checkbox"/> 2 = Gruppe II (Hohes Progressionsrisiko -> Beobachtung) <input type="checkbox"/> 3 = Gruppe III (Niedriges Progressionsrisiko -> Beobachtung)						
<b>Datum der Diagnose CLL</b>  _ _ _ _ _ _ _ _ _  <small>Tag      Monat      Jahr</small>			<b>Krankheitsstadium</b> (Definition siehe Anhang Prüfbogen) <b>Binet</b>  _ _  A; B; C <b>Rai</b>  _ _  0 bis 4						
<b>Allgemeinzustand (ECOG)</b>  _ _  0 bis 4 <small>(Definition siehe Anhang des Prüfbogens)</small>			<b>B-Symptomatik</b>  _ _  1 = ja 2 = nein						
<b>Begleiterkrankungen</b>  _ _  1 = ja, bitte angeben ..... 2 = nein									
<b>Laborbefunde zu Studienbeginn</b>									
Hämoglobin	g/dl	_ _ _ _	Gamma-GT	U/l	_ _ _ _				
Hämatokrit	%	_ _ _ _	CHE	U/l	_ _ _ _				
Retikulozyten	%	_ _ _ _	LDH	U/l	_ _ _ _ _ _				
Leukozyten	10 <sup>3</sup> /μl	_ _ _ _ _ _	Harnstoff	mg/dl	_ _ _ _				
Neutrophile	%	_ _ _ _	Harnsäure	mg/dl	_ _ _ _				
Basophile	%	_ _ _ _	Serum-Kreatinin	mg/dl	_ _ _ _				
Eosinophile	%	_ _ _ _	Bilirubin (gesamt)	mg/dl	_ _ _ _				
Lymphozyten	%	_ _ _ _	Gesamteiweiß	g/dl	_ _ _ _				
Monozyten	%	_ _ _ _	Serum-Albumin	g/dl	_ _ _ _				
Prolymphozyten	%	_ _ _ _							
andere: _____	%	_ _ _ _	Serum-IgA	mg/dl	_ _ _ _				
Thrombozyten	10 <sup>3</sup> /μl	_ _ _ _ _ _	Serum-IgG	mg/dl	_ _ _ _ _ _				
BSG (1. Std)	mm	_ _ _ _	Serum-IgM	mg/dl	_ _ _ _				
Alk. Phosphatase	U/l	_ _ _ _	Paraprotein i.S		_ _  1 = ja; 2 = nein				
SGOT	U/l	_ _ _ _ _ _	pos. Coombs Test:	direkt	_ _  1 = ja; 2 = nein				
SGPT	U/l	_ _ _ _ _ _		indirekt	_ _  1 = ja; 2 = nein				
<b>Immunzytologie peripheres Blut (Vollblutlyse)*</b>									
Leukozyten 10 <sup>3</sup> /μl (vom gleichen Tag)		_ _ _ _	Lymphozyten in %  _ _ _ _ , davon positiv für (in %):						
CD3	_ _	CD3/CD8	_ _	CD19	_ _	lambda/CD19	_ _	CD23/CD19	_ _
CD3/CD4	_ _	NK(CD16+CD56)	_ _	kappa/CD19	_ _	FMC7/CD19	_ _	CD5/CD19	_ _

\*Die Bestimmung kann bei Bedarf in den Referenzlabors durchgeführt werden (siehe CLL1-Protokoll 8.2.7.).

Datum  _ _ _ _ _ _ _ _ _  <small>Tag      Monat      Jahr</small>	Unterschrift .....
--	--------------------

<b>CLL1-PROTOKOLL</b>			<b>AUFNAHMEBOGEN FÜR ALLE PATIENTEN</b>			Seite <b>4</b>
Zentrum-Nr <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 100px; height: 1.2em; margin-top: 5px;"></div>	Patienten-Nr <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 100px; height: 1.2em; margin-top: 5px;"></div>	Patienten-Initialen <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 5px;"><div style="border-bottom: 1px solid black; width: 40px; height: 1.2em;"></div><div style="border-bottom: 1px solid black; width: 40px; height: 1.2em;"></div></div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; font-size: 0.8em; margin-top: 2px;">Vorname      Nachname</div>	Geburtsdatum <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 5px;"><div style="border-bottom: 1px solid black; width: 20px; height: 1.2em;"></div><div style="border-bottom: 1px solid black; width: 20px; height: 1.2em;"></div><div style="border-bottom: 1px solid black; width: 20px; height: 1.2em;"></div></div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; font-size: 0.8em; margin-top: 2px;">Tag      Monat      Jahr</div>	Datum der Erhebung <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 5px;"><div style="border-bottom: 1px solid black; width: 20px; height: 1.2em;"></div><div style="border-bottom: 1px solid black; width: 20px; height: 1.2em;"></div><div style="border-bottom: 1px solid black; width: 20px; height: 1.2em;"></div><div style="border-bottom: 1px solid black; width: 20px; height: 1.2em;"></div></div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; font-size: 0.8em; margin-top: 2px;">Tag      Monat      Jahr</div>		
<b>1 = ja      2 = nein      wenn ja, bitte maximalen Durchmesser (in cm) angeben</b>						
<b>Lymphadenopathie</b>		Untersuchungs- methode	<b>Rechts</b>	<b>Links</b>		
Rachenring		klinisch	<div style="border-bottom: 1px solid black; width: 40px; height: 1.2em;"></div> _____, ____ cm	<div style="border-bottom: 1px solid black; width: 40px; height: 1.2em;"></div> _____, ____ cm		
Prä-/retroaurikulär, occipital, submandibulär		klinisch	<div style="border-bottom: 1px solid black; width: 40px; height: 1.2em;"></div> _____, ____ cm	<div style="border-bottom: 1px solid black; width: 40px; height: 1.2em;"></div> _____, ____ cm		
Zervikal		klinisch	<div style="border-bottom: 1px solid black; width: 40px; height: 1.2em;"></div> _____, ____ cm	<div style="border-bottom: 1px solid black; width: 40px; height: 1.2em;"></div> _____, ____ cm		
Supraklavikulär		klinisch	<div style="border-bottom: 1px solid black; width: 40px; height: 1.2em;"></div> _____, ____ cm	<div style="border-bottom: 1px solid black; width: 40px; height: 1.2em;"></div> _____, ____ cm		
Infraklavikulär		klinisch	<div style="border-bottom: 1px solid black; width: 40px; height: 1.2em;"></div> _____, ____ cm	<div style="border-bottom: 1px solid black; width: 40px; height: 1.2em;"></div> _____, ____ cm		
Axilla		klinisch	<div style="border-bottom: 1px solid black; width: 40px; height: 1.2em;"></div> _____, ____ cm	<div style="border-bottom: 1px solid black; width: 40px; height: 1.2em;"></div> _____, ____ cm		
		Röntgen	<div style="border-bottom: 1px solid black; width: 40px; height: 1.2em;"></div> _____, ____ cm	<div style="border-bottom: 1px solid black; width: 40px; height: 1.2em;"></div> _____, ____ cm		
Mediastinum		Röntgen	<div style="border-bottom: 1px solid black; width: 100px; height: 1.2em;"></div> _____, ____ cm			
		CT (fakultativ)	<div style="border-bottom: 1px solid black; width: 100px; height: 1.2em;"></div> _____, ____ cm			
Lungenhili		Röntgen	<div style="border-bottom: 1px solid black; width: 100px; height: 1.2em;"></div> _____, ____ cm			
		CT (fakultativ)	<div style="border-bottom: 1px solid black; width: 100px; height: 1.2em;"></div> _____, ____ cm			
Abdomen		klinisch	<div style="border-bottom: 1px solid black; width: 100px; height: 1.2em;"></div> _____, ____ cm			
		sonographisch	<div style="border-bottom: 1px solid black; width: 100px; height: 1.2em;"></div> _____, ____ cm			
		CT (fakultativ)	<div style="border-bottom: 1px solid black; width: 100px; height: 1.2em;"></div> _____, ____ cm			
Inguinal		klinisch	<div style="border-bottom: 1px solid black; width: 40px; height: 1.2em;"></div> _____, ____ cm	<div style="border-bottom: 1px solid black; width: 40px; height: 1.2em;"></div> _____, ____ cm		
<b>Hepatomegalie</b>		klinisch	<div style="border-bottom: 1px solid black; width: 40px; height: 1.2em;"></div> _____, ____ cm	unter Rippenbogen		
		sonographisch	<div style="border-bottom: 1px solid black; width: 40px; height: 1.2em;"></div> _____, ____ cm			
		CT (fakultativ)	<div style="border-bottom: 1px solid black; width: 40px; height: 1.2em;"></div> _____, ____ cm			
<b>Splenomegalie</b>		klinisch	<div style="border-bottom: 1px solid black; width: 40px; height: 1.2em;"></div> 1 = tastbar 2 = nicht tastbar			
		sonographisch	<div style="border-bottom: 1px solid black; width: 40px; height: 1.2em;"></div> _____, ____ cm			
		CT (fakultativ)	<div style="border-bottom: 1px solid black; width: 40px; height: 1.2em;"></div> _____, ____ cm			
<b>Andere Lymphommanifestationen</b>			<div style="border-bottom: 1px solid black; width: 40px; height: 1.2em;"></div> 1 = ja, bitte angeben 2 = nein	Kommentar .....		
<b>Knochenmark-Zytologie</b>		<div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 5px;"><div style="border-bottom: 1px solid black; width: 20px; height: 1.2em;"></div><div style="border-bottom: 1px solid black; width: 20px; height: 1.2em;"></div><div style="border-bottom: 1px solid black; width: 20px; height: 1.2em;"></div></div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; font-size: 0.8em; margin-top: 2px;">Tag      Monat      Jahr</div>	--> Lymphozyten (%) <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 40px; height: 1.2em;"></div>			
<b>Knochenmark-Histologie</b>		<div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 5px;"><div style="border-bottom: 1px solid black; width: 20px; height: 1.2em;"></div><div style="border-bottom: 1px solid black; width: 20px; height: 1.2em;"></div><div style="border-bottom: 1px solid black; width: 20px; height: 1.2em;"></div></div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; font-size: 0.8em; margin-top: 2px;">Tag      Monat      Jahr</div>	--> Infiltrationsmuster <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 40px; height: 1.2em;"></div> 1 = nicht infiltriert 2 = nodulär 3 = nicht nodulär			
<b>Immunzytologie Knochenmark*</b> Charakterisierung des monotypischen B-Zellklons hinsichtlich der Koexpression der genannten Antigene (Dichtegradientenseparation/ Lysemethode) : Angaben in +/- % kappa/CD19 <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 40px; height: 1.2em;"></div> lambda/CD19 <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 40px; height: 1.2em;"></div> FMC7/CD19 <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 40px; height: 1.2em;"></div> CD23/CD19						



## Lebenslauf

### Angaben zur Person

---

Name: Ricarda Maria Günther  
Familienstand: ledig  
Staatsangehörigkeit: deutsch  
Geburtsdatum: 13. August 1973  
Geburtsort: München  
Eltern: Dr. med. Ingrid Günther  
Prof. Dr. med. Bernulf Günther

### Ausbildung

---

1979-1983 Grundschole Oberpfaffenhofen/Wessling  
1983-1993 Luisengymnasium München  
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife  
1994-1997 Vorklinisches Studium an der Universität Leipzig  
1997-2003 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München

### Medizinische Tätigkeiten

---

2003 – 2004 Ärztin im Praktikum in der Klinik für Anästhesiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München  
2004 – 2008 Assistenzärztin in der Klinik für Anästhesiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München